

# **Serologisch messbare Toxizität der adjuvanten Therapie des Melanoms mit alpha-Interferon: Eine prospektive, monozentrische Studie der Phase IV an Patienten mit Hochrisiko-Melanomen**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Zahnmedizin

des Fachbereiches Zahnmedizin

der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von

Pascu, Christian Dan

aus

Elisabethstadt

Gießen 2008

Aus dem Zentrum für Dermatologie  
des Fachbereichs Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen  
Leiter: Prof. Dr. Mayser

Gutachter: Prof. Dr. P. Mayser

Gutachter: Prof. Dr. M. Kracht

Tag der Disputation: 27.08.2008

**Für meine Familie**

# INHALTSVERZEICHNIS

## **1. VORWORT**

## **2. HINTERGRUND UND FRAGESTELLUNG**

### 2.1. Einleitung

### 2.2. Die epidermale Melanineinheit

### 2.3. Das maligne Melanom

### 2.4. Therapie des malignen Melanoms

#### 2.4.1. Operative Therapie

#### 2.4.2. Palliative Therapie

#### 2.4.3. Adjuvante Therapie

##### 2.4.3.1. Unspezifische Verfahren

##### 2.4.3.2. Spezifische Verfahren

### 2.5. Der Einsatz von alpha-Interferon beim malignen Melanom

#### 2.5.1. Studien zur Wirksamkeit von alpha-Interferon

#### 2.5.2. Aktuelle Schemata der Anwendung

### 2.6. Fragestellung

## **3. METHODIK**

### 3.1. Datensammlung

### 3.2. Bestimmung der Laborwerte

### 3.3. Vorgehen bei Nebenwirkungen

### 3.4. Statistische Auswertung

## **4. ERGEBNISSE**

### 4.1. Patientenzahlen

### 4.2. Verlauf der Standard-Laborparameter während der Therapie

### 4.3. Zusammenhang zwischen Dosierung und CTC-Grad der Nebenwirkungen

4.4. Abbruch- und Dosisreduktionshäufigkeit infolge serologischer Toxizität

4.5. Standard-Laborparameter vor Beginn und nach Ende der Therapie

## **5. DISKUSSION**

5.1. Patientenkollektiv

5.2. Verlauf der Standard-Laborparameter

5.3. Häufigkeiten von Dosisreduktionen und Therapieabbrüchen

5.4. Zusammenhang zwischen Dosierung und CTC-Grad der Nebenwirkungen

5.5. Perspektiven

## **6. ZUSAMMENFASSUNG**

## **7. LITERATURVERZEICHNIS**

## **8. LEBENSLAUF**

## **9. DANKSAGUNG**

# LISTE DER ABKÜRZUNGEN

ALM	Akrinolentiginöses Melanom
ALT	Alanin-Aminotransferase
AMM	Amelanotisches Malignes Melanom
AST	Aspartat-Aminotransferase
CUP	Carcinoma of Unknown Primary
CYP	Cytochrom P450
EDTA	Ethylenediaminetetraacetic Acid
ELND	Elektive Lymphknotendisektion
$\gamma$ GT	Gammaglutamyltransferase
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
Hb	Hämoglobin
IFN	Interferon
IL	Interleukin
IQR	Interquartile Range
LMM	Lentigo-maligna Melanom
LND	Lymphknotendisektion
Mio IE	Millionen Internationale Einheiten
NADH	Reduziertes Nicotinamid-adenin-dinucleotid
NM	Noduläres Melanom
SLNB	Sentinel Lymphnode Biopsy
SSM	Superfiziell Spreitendes Melanom
TNM	Tumor Nodus Metastase
TSH	Thyreoideastimulierendes Hormon
UCM	Unclassified Melanoma

# 1. VORWORT

Der vorliegenden Dissertationsschrift liegen Auswertungen von Daten zugrunde, die im Verlauf von adjuvanten Therapien des Melanoms mit alpha-Interferon in der Tumorambulanz des Zentrums für Dermatologie (Komm. Leiter: Prof. Dr. P. Mayser) gesammelt wurden. Im Mittelpunkt standen dabei Auswertungen der Standard-Laborparameter Leukozytenanzahl, Thrombozytenanzahl, Hämoglobin, Gamma-Glutamyltransferase, Glutamat-Oxalacetat-Transaminase, Glutamat-Pyruvat-Transaminase und Thyreoideastimulierendes Hormon. Dies geschah vor dem Hintergrund der bekannten Toxizität der Therapie mit alpha-Interferon.

Die vorliegende Arbeit untersucht in dem oben genannten Zusammenhang die serologische Toxizität der adjuvanten Therapie mit alpha-Interferon. Es wurde geprüft, wie häufig die Therapie aufgrund serologischer Nebenwirkungen abgebrochen oder reduziert wurde und wie sich die Standard-Laborparameter nach dem Ende der Therapie verhielten. Weiterhin wurde eine Beschreibung des Veränderungsausmaßes dieser Parameter beschrieben und ein Zusammenhang mit der angewendeten Dosis geprüft.

Alle Patienten wurden mit Roferon A® (Wirkstoff: Interferon-alpha 2a) behandelt. Im Rahmen der Behandlung wurden Fertigspritzen zur subkutanen Applikation der Medikation verwendet. Die Patienten verabreichten sich das Medikament selbst. Der Leiter der Tumorambulanz, Herr OA Dr. C. Papavassilis, übernahm die klinische Betreuung der Patienten über den Therapiezeitraum hinweg. Die Standardlaborparameter wurden im Zentrallabor des Institutes für Klinische Chemie und Pathobiochemie (Leiter: Prof. Dr. N. Katz) am Universitätsklinikum Gießen bestimmt. Die Datensammlung wurde von mir selbst, die Datenauswertung in Zusammenarbeit mit Frau M. Mann von der Arbeitsgruppe Medizinische Statistik (Leiter: Dr. R.-H. Bödeker) am Institut für Medizinische Informatik durchgeführt.

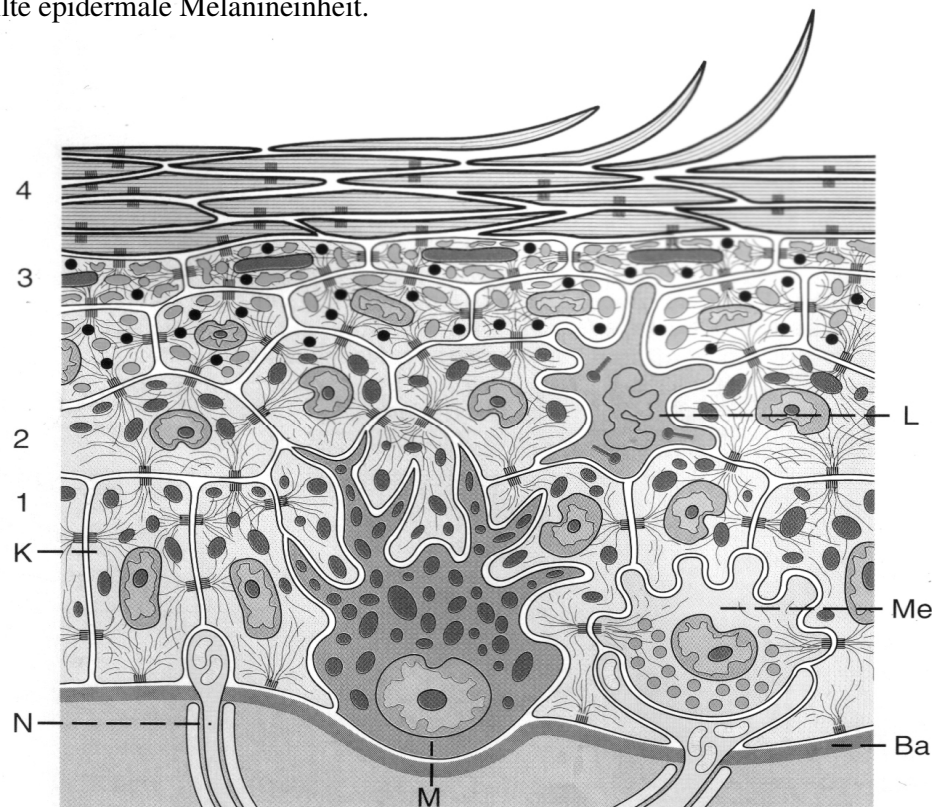
## 2. HINTERGRUND UND FRAGESTELLUNG

### 2.1. Einleitung

In den folgenden Kapiteln werden die medizinischen Grundlagen des malignen Melanoms dargestellt. Anschließend wird ein Überblick über den aktuellen Stand der Therapie wiedergegeben. Daraus wird die Fragestellung dieser Studie abgeleitet.

### 2.2. Die epidermale Melanineinheit

Die Melanozyten entstammen entwicklungsgeschichtlich der Neuralleiste. Sie besitzen Dendriten und die für Melanozyten typischen Melanosomen. Diese sind für die Synthesisierung des Pigmentes Melanin aus Tyrosin zuständig. Das Melanin wird an die benachbarten Keratinozyten abgegeben. Es absorbiert UV-Strahlen und schützt dadurch die Zellkerne vor Schäden an der DNA. Das Melanin sorgt außerdem für die Tönung der Haut. Ein Melanozyt und die mit ihm verbundenen Keratinozyten bilden zusammen die in Abb.1 dargestellte epidermale Melanineinheit.



**Abb.1: Die epidermale Melanineinheit**

Dargestellt ist die epidermale Melanineinheit mit Stratum basale (1), Stratum spinosum (2), Stratum granulosum (3), Stratum corneum (4). Ba= Basallamina, K= Keratinozyten, L= Langerhans-Zellen, M= Melanozyt, Me= Merkel-Zelle, N= Nervenendigung (Aus Welsch: Sobotta, Histologie; Urban&Schwarzenberg, 5. Auflage; 1997)



### **2.3. Das maligne Melanom**

Das maligne Melanom ist ein von den Melanozyten der basalen Epidermisschicht ausgehender Tumor. Sehr viel seltener entwickelt das Melanom sich aus den pigmentbildenden Zellen der Dermis, der Schleimhaut, den Hirnhäuten, der Uvea, der Retina, der Cochlea, dem vestibulären Labyrinth des Innenohres und des Gastrointestinaltraktes.

#### **Inzidenz**

Die Inzidenz des malignen Melanoms ist nicht so hoch wie die anderer Arten von Hautkrebs. In Deutschland macht es 1,5-2% aller malignen Neoplasien aus. Es wurden jedoch eine ansteigende Inzidenz während der letzten Jahrzehnte beobachtet (Garbe 1986, Garbe 1989, Garbe 1992). Die Daten aus dem Krebsregister des Saarlandes zeigen einen Anstieg von 3 Fällen pro 100.000 Einwohner am Anfang der 70er Jahre bis auf 8-9 Fälle in der Mitte der 90er Jahre. Aus anderen Teilen Deutschlands wurden in den 80er Jahren noch höhere Inzidenzen berichtet. In Hessen wurden 10-12 Fälle und in Westberlin 8-10 Fälle pro 100.000 Einwohner registriert (Rauh 1987, Garbe 1991).

Die in Deutschland erhobenen Daten sind repräsentativ für das zentrale Europa. Ähnliche Angaben zur Inzidenz wurden in England, Schottland und Italien registriert (MacKie 1991, MacKie 1992, Carli 1994).

In Europa wurden die höchsten Inzidenzen in Skandinavien beschrieben. Hier liegt die Inzidenz bei 15 Fällen pro 100.000 Einwohnern mit steigender Tendenz (Armstrong 1994, Osterlind 1988, Thorn 1990). Niedrigere Inzidenzen werden in den Mittelmeerländern beobachtet. Man kann folglich einen Gradienten mit den höchsten Raten im Norden und mit abnehmenden Raten in Richtung Südeuropa beobachten.

In den Vereinigten Staaten von Amerika wurde in den 80er Jahren von 10-20 Fällen pro 100.000 Einwohner und Jahr berichtet (Newell 1988, Lee 1993, Armstrong 1994, Lyon 1994).

Viel höhere Inzidenzen werden in Australien beobachtet. Ende der 80er Jahre wurden hier bereits 30 Fälle für Männer und 23 Fälle für Frauen pro 100.000 Einwohner und Jahr registriert (Jeffs 1994). Im Westen Australiens wurden diese Zahlen schon zu Beginn der 80er Jahre erhoben. In Queensland wurden sogar noch höhere Raten registriert: 56 Fälle für Männer und 43 Fälle für Frauen (English 1986, MacLennan 1992). Ähnliche Daten mit 53 Fällen für Männer und 43 Fällen für Frauen stammen aus South Wales, Australien (Burton 1993). Das Melanom hat sich zu einer der häufigsten Krebsarten in Australien entwickelt. Jüngere Untersuchungen zeigen eine Stabilisierung und sogar einen leichten Rückgang der Inzidenz (Giles 1996). Es wird auf den Erfolg der Kampagnen zur Vorsorge sowie zur

Früherkennung zurückgeführt, dass die durchschnittliche Tumordicke der Melanome bei Diagnosestellung abgenommen hat.

Das maligne Melanom ist die vierthäufigste Krebsart in Australien und Neuseeland, die siebthäufigste in den Vereinigten Staaten und Kanada und die zehnthäufigste in Skandinavien. In Großbritannien liegt es an achtzehnter Stelle (Marks 2000).

### **Mortalität**

Die Sterberate maligner Melanome liegt wesentlich höher als die aller anderen Arten von Hautkrebs zusammen. Die Analyse von Daten der offiziellen Mortalitäts-Statistiken für Westdeutschland, bezogen auf die Gesamtbevölkerung, zeigte eine Zunahme der Fälle von ca. 900 pro Jahr zu Beginn der 70er Jahre bis auf ca. 1.600 Fälle pro Jahr Mitte der 90er Jahre. Ebenso zeigten die alterstandardisierten Mortalitätsraten (standardisiert für die deutsche Bevölkerung von 1989) eine Zunahme zwischen den Jahren 1970 und 1995 für Männer von 2,2 auf 3,0 Fälle pro 100.000 Einwohner und Jahr. Die entsprechende Zahl für Frauen stieg von 1,6 auf 2,0 Fälle (Garbe 2001). Es zeigte sich eine höhere Mortalität für Männer als für Frauen, was auch aus Ostdeutschland zwischen den Jahren 1970 und 1980 berichtet wurde (Jung 1988).

In der Schweiz und Skandinavien wurde von höheren Mortalitätsraten als in Deutschland berichtet, mit ebenfalls steigender Tendenz (Angst 1989, Lindegard 1990).

Eine ansteigende Mortalität wurde auch in den Vereinigten Staaten beobachtet. Hier stieg die Inzidenz um ca. 2% pro Jahr. Basierend auf den Mortalitäts-Statistiken der Vereinigten Staaten wurde ein Verlust von 17 Lebensjahren für jeden durch ein Melanom der Haut hervorgerufenen Todesfall errechnet (Albert 1990).

In Australien nahmen die Zahlen bis zur Mitte der 80er Jahre zu, allerdings auf einer höheren Ebene im Vergleich zu Europa und den Vereinigten Staaten (Jones 1992). Der jährliche Anstieg lag hier bei 2,5% für Männer und 1,1 % für Frauen. Seit 1985 ist eine Stabilisierung der Werte für die Mortalität in Australien eingetreten (Giles 1996).

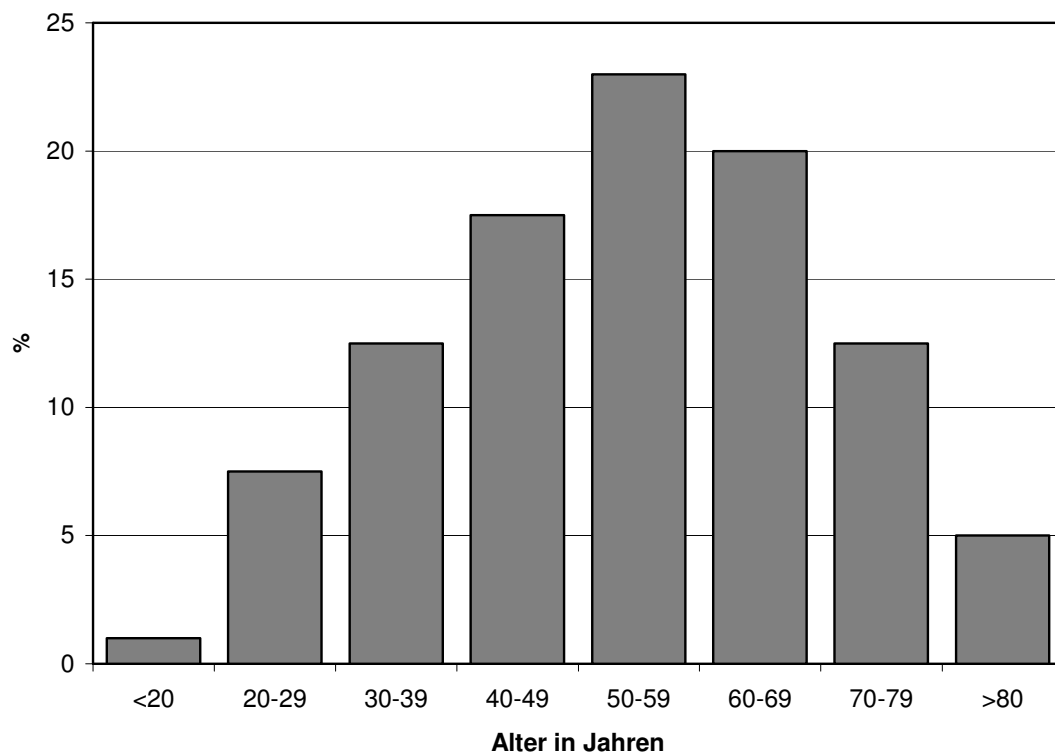
### **Geschlechtsverteilung**

Zwischen den Jahren 1970 und 1980 lag der prozentuale Anteil der Frauen an der Gesamtzahl der Melanompatienten in Deutschland bei 60%. Bis in die 90er Jahre wurde eine Vergrößerung des prozentualen Anteils der Männer beobachtet, bis die Verteilung Ende der 90er Jahre annähernd ausgeglichen war (Garbe 1989, Garbe 1995). Weltweit überwiegt der weibliche Anteil vor allem in Ländern wie England, in denen niedrige Inzidenzen registriert werden.

In Ländern mit höheren Inzidenzen ist die Geschlechtsverteilung eher ausgeglichen (MacKie 1992, Roberts 1990). In Australien, wo die höchsten Raten beobachtet wurden, liegt der prozentuale Anteil der Männer höher als der Anteil der Frauen (English 1986, MacLennan 1992, Jeffs 1994).

### **Altersverteilung**

Ausgehend von den Daten des Zentralregisters Malignes Melanom der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft werden die meisten Melanome bei Menschen mittleren Lebensalters diagnostiziert. Nur 22% aller Melanome treten bereits vor dem vierzigsten Lebensjahr auf (siehe Diagramm1). Mehr als 40% der Melanome werden vor dem fünfzigsten Lebensjahr diagnostiziert. Die größte Zehn-Jahres-Kohorte mit 23% der Melanome liegt zwischen dem 50sten und 60sten Lebensjahr (Garbe 1995). Das Alter zum Zeitpunkt der Diagnose ist bei Männern und Frauen annähernd gleich.



#### **Diagramm 1: Altersverteilung zum Zeitpunkt der Diagnose**

Die prozentuale Verteilung des Alters erfolgte nach den Daten des Zentralregisters Malignes Melanom der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft 1983-2000 (Garbe 2001)

## Anatomische Lokalisation

Die anatomische Lokalisation ist für beide Geschlechter unterschiedlich. Bei Männern treten Melanome gehäuft am Oberkörper auf, während sie bei Frauen eher im Bereich der unteren Extremitäten vorkommen. Am zweithäufigsten ist bei Männern das Vorkommen im Bereich der unteren Extremitäten und bei Frauen der Oberkörper. Dies zeigen die Daten des Zentralregisters Malignes Melanom der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft 1983-2000, die in der Tabelle 1 dargestellt sind. Über ähnliche Verteilungen auf die verschiedenen Körperregionen wurde auch aus der Schweiz (Levi 1988), aus Nordamerika (Elwood 1983) und Australien (Green 1993) berichtet. Die anatomische Verteilung der Melanome entspricht der anatomischen Verteilung der melanozytären Nävi bei dem jeweiligen Geschlecht (Gallagher 1990, Stierner 1992). In Bezug auf diese Verteilung werden weitere Erklärungsansätze wie zum Beispiel die lokalisationsspezifische Anfälligkeit für maligne Prozesse diskutiert (Green 1992).

**Tabelle 1: Anatomische Lokalisation und medianes Alter zum Zeitpunkt der ersten Diagnose**

Ausgehend von den Daten des Zentralregisters Malignes Melanom der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft 1983-2000 (n=48.928) wird die anatomische Lokalisation und das mediane Alter zum Diagnosezeitpunkt von Männern und Frauen gegenübergestellt (Garbe 2001)

Anatomische Lokalisation	Männer		Frauen	
	Prozentualer Anteil	Medianes Alter	Prozentualer Anteil	Medianes Alter
Gesicht	8,1	65	10,0	69
Kopfhaut	4,6	61	1,9	60
Nacken	2,2	56	1,8	54
Brust	12,4	53	4,4	45
Rücken	<b>38,1</b>	54	14,8	48
Unterbauch	3,5	52	2,6	46
Gesäß	1,0	52	1,4	44
Genital-, Analregion	0,3	56	0,7	61
Oberarm	7,7	53	11,9	55
Unterarm	3,2	53	5,3	56
Hand	0,9	58	1,1	64
Oberschenkel	6,3	47	10,2	44
Unterschenkel	6,2	50	<b>25,4</b>	54
Fuß	4,0	58	7,2	58
Unbekannter Primärtumor	1,3	54	0,8	57
Schleimhaut	0,2	64	0,2	64
Total	100	54	100	53

Die Diagnose „Melanom“ kann durch Dermatologen mit 10 Jahren Berufserfahrung in 80% der Fälle bereits klinisch gestellt werden. Mit einer Berufserfahrung von bis zu 5 Jahren liegt die Trefferquote bei 56-62% (Morton 1998).

Durch die ABCD-Regel (Friedman 1985, Rigel 1993) wird die Früherkennung melanomverdächtiger Hautveränderungen erleichtert. Sollten mehrere Kriterien erfüllt sein, besteht ein Verdacht auf ein malignes Melanom.

A = *Asymmetrie* und weist auf nicht gleichmäßig runde oder ovale Formen hin.

B = *Begrenzung*, die verdächtig ist, wenn sie unregelmäßig bzw. unscharf ist.

C = *Color*, deren Farbtöne in der Läsion variieren (auffällig ab 3 Farben).

D = *Durchmesser*, der auffällig ist, wenn er 5 mm überschreitet.

Das Melanom kann in klinisch unveränderter Haut entstehen und wird dann als de-novo-Melanom bezeichnet. Frühstadien des Melanoms sind die Lentigo maligna und das Melanoma in situ (NIH Consensus Conference 1984), die hinsichtlich klinischer und histologischer Merkmale dem invasiven Melanom ähneln, jedoch noch nicht die Fähigkeit zur Metastasierung entwickelt haben.

Melanomata in situ haben noch nicht infiltriert (d.h. die Basalmembran noch nicht durchbrochen), erfüllen aber oft bereits Kriterien der ABCD-Regel (Dubow 1990). Die Lentigo maligna (Melanosis circumscripta praecancerosa Dubreuilh) ist durch vielfältige Farbtöne und meist unscharf verdämmernde Ränder gekennzeichnet. Sie ist vorwiegend im Gesicht und im fortgeschrittenen Alter zu finden, meist nach dem 60sten Lebensjahr (Cohen 1995).

Clark unterschied in den späten sechziger Jahren drei klinisch-histologische Subtypen der malignen Melanome (Clark 1967, Clark 1969), die später durch Reed auf vier Grundtypen erweitert wurden (Reed 1976). Hierbei handelt es sich um das superfiziell spreitende Melanom (SSM), das noduläre Melanom (NM), das Lentigo-maligna-Melanom (LMM) und das von Reed zugefügte akrolentiginöse Melanom (ALM). Neben diesen Hauptformen unterscheidet man auch seltenere Formen der malignen Melanome: das Melanom der Schleimhäute, amelanotische (d.h. nicht oder kaum pigmentierte) Melanome, das desmoplastische Melanom, das Melanom auf großem kongenitalem Nävus, und das primär okkulte maligne Melanom.

### **Das superfiziell spreitende Melanom (SSM)**

Das SSM ist eine anfänglich makulöse Pigmentläsion, die später papulöse Anteile entwickelt. Es ist unter den Melanomen die häufigste Variante und breitet sich radial relativ rasch aus.

Die Anamnese wird von den Patienten mit zwei bis fünf Jahren angegeben. Die Farbtöne können ein weites Spektrum von Rosa über Blau und Braun bis zu Grau und Schwarz umfassen. Zusätzlich können sowohl weiße Zonen spontaner Regression auftreten, als auch Zonen nodulären Wachstums.

### **Das noduläre Melanom (NM)**

Das NM zeigt primär ein rasches vertikales Wachstum und bildet früh exophytische Knoten. Neben den typisch homogen dunkelbraun bis schwarz gefärbten Melanomen kommen gehäuft auch amelanotische Varianten vor. Somit ist die ABCD-Regel hier nur erschwert anwendbar. Die Diagnose wird häufig erst gestellt, wenn der Tumor ulzeriert, nässt oder blutet.

### **Das Lentigo-maligna-Melanom (LMM)**

Das LMM entwickelt sich grundsätzlich auf einer Lentigo maligna, also einem flächigen Melanoma in situ. Es tritt im fortgeschrittenen Alter und meist in lichtexponierten Arealen auf (bis zu 70% im Bereich des Gesichtes und des Kopfes). Die langsame Entwicklung aus einer braunen Pigmentläsion verläuft über einen papulösen Anteil bis hin zur Ulzeration. Zunehmende papulöse Anteile in der Läsion sind ein Zeichen für das beginnende vertikale Wachstum.

### **Das Akrolentiginöse Melanom (ALM)**

Das ALM ist ein Tumor der Hände und Füße und entsteht meist an den Pulpae und Plantae oder subungual und periungual. Er ist in Deutschland selten, jedoch in Afrika und Asien das häufigste Erscheinungsbild des Melanoms (Ridgeway 1995). Klinisch entwickelt sich dieses Melanom ähnlich wie ein SSM, wird aber trotzdem häufig spät erkannt, meist erst wenn es Beschwerden macht oder ulzeriert. Subungual wird es mit Hämatomen oder Nävi verwechselt, palmar und plantar aufgrund der oft amelanotischen Eigenschaften mit Blasen oder Schwielen. Subungual ist das sogenannte Hutchinsonsche Zeichen hilfreich, um das ALM von hämorrhagischen Veränderungen abzugrenzen. Es zeigt eine Pigmentablagerung in der Umgebung des Nagels über den Nagelpfalz hinaus, die bei hämorrhagischer Veränderung in der Regel nicht auftritt.

### **Histologie**

Die histologische Differenzierung ist grundsätzlich umstritten. Das klinische Erscheinungsbild lässt sich nicht immer eindeutig einer histologischen Entsprechung zuordnen. Die folgenden Beschreibungen geben die Versuche wieder, an Hand der histologischen Beschreibung eine Unterteilung zu vollziehen (Sander 2000).

Das superfiziell spreitende Melanom (SSM): Die Merkmale werden wie folgt beschrieben: Die Ausbreitung ist horizontal und es ist seitlich relativ scharf begrenzt. Es zeigen sich pigmentierte pagetoide und epitheloide atypische Melanozyten. Sie durchwandern unregelmäßig die verbreitete Epidermis. Außerdem ist ein basales lymphohistiozytäres Infiltrat erkennbar. In 25-30% der Fälle ist das SSM an melanozytäre Nävi assoziiert.

Das noduläre Melanom (NM): Es zeigt ein vertikales knotiges Wachstum nester- und ballenförmig angeordneter epitheloider, spindelizelliger, polygonaler atypischer Melanozyten. Die seitliche Begrenzung ist scharf. Häufig ist die epidermale Bedeckung nur dünn, und/oder es liegt eine Ulzeration vor. Teilweise ist das NM deutlich vaskularisiert. Oft ist das entzündliche Infiltrat nur geringfügig vorhanden oder fehlt ganz.

Das Lentigo-maligna-Melanom (LMM): Die Lentigo maligna und das LMM haben viele histologische Gemeinsamkeiten. Brechen atypische Melanozyten durch die Epidermis, ist dies ein Beweis für das Vorliegen eines invasiven LMM. Es zeigen sich spindelizellige und/oder epitheloide atypische Melanozyten einzeln oder in unregelmäßigen Nestern. Sie befinden sich vorwiegend in der basalen Epidermis (Schwalbennester). Die Epidermis ist atrophisiert. Seitlich ist eine lentiginöse Proliferation und im Korium eine aktinische Elastose erkennbar. Ein weiteres Merkmal ist das basale lymphohistiozytäre Infiltrat mit vielen Melanophagen.

Das Akrolentiginöse Melanom (ALM): Ein Merkmal ist das Vorkommen von intraepidermal solitären und nesterförmigen epitheloiden und spindelförmigen atypischen Melanozyten, die teilweise dendritische Fortsätze besitzen. Die Epidermis ist hyperkeratotisch. Auffällig sind die großen unregelmäßigen Tumorzellnester. Weitere Merkmale sind das oft lentiginöse Wachstumsmuster und das basale lymphozytäre Infiltrat.

### **Sonderformen maligner Melanome**

Malignes Melanom der Schleimhäute: Diese Variante hat eine schlechtere Prognose als Melanome der Haut, unter anderem weil Veränderungen an der Schleimhaut später erkannt und diagnostiziert werden. Sie kommen bei hellhäutigen Menschen seltener vor als bei dunkelhäutigen (Kato 1987). Bei anorektalen Melanomen beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate weniger als 10% (Nast-Kolb 1985).

Melanom auf großem kongenitalen Nävus: Ein großer kongenitaler, melanozytärer Nävus ist definiert als eine Veränderung, die beim Erwachsenen mindestens 20 cm im Durchmesser misst oder mindestens 5% der Körperoberfläche bedeckt. Es sollte auf knotige oder farbliche

Veränderungen innerhalb des Nävus geachtet werden. Marghoob gibt das Risiko der Manifestation eines Melanoms auf dem Boden eines solchen Nävus mit 5-10% an (Marghoob 1996).

Desmoplastisches Melanom: Das klinische Bild ist dem SSM oder LMM sehr ähnlich. Somit kann die Differenzialdiagnose nur histologisch gestellt werden. Sie zeigen in der Regel eine Affinität zu dermalen Nerven (Devaraj 1992).

Das primär okkulte maligne Melanom: Es handelt sich um Metastasen nicht nachweisbarer Primärtumoren (auch CUP genannt: Carcinoma of Unknown Primary). Neben subkutanen und Weichteilmetastasen kommen auch Lymphknotenmetastasen vor (Norman 1992). Vermutlich kommt es durch immunologische Mechanismen in einigen Fällen zur vollständigen Regression des Primärtumors (Paul 1990). Die Metastasen sind regelmäßig unpigmentiert.

Amelanotisches malignes Melanom (AMM): AMM sind entweder wenig oder gar nicht pigmentiert und meist vom primär knotigen Typ. Die Diagnose wird histopathologisch z.B. durch Reste pigmentierter Anteile an der Tumorbasis gestellt. Auch die Immunhistologie (S-100, HMB 45) ist hilfreich. Die Metastasen sind ebenfalls melaninarm oder -frei.

Nachfolgend werden die verschiedenen Melanom-Subtypen anhand des prozentualen Anteils unter der Gesamtzahl der Melanome sowie der Medianwerte des Auftretensalters tabellarisch zusammengefasst.

**Tabelle 2: Prozentualer Anteil und Medianwert des Auftretensalters**  
Ergebnisse des Zentralregisters Malignes Melanom 1983-1995 (n=30.015)

Typ	Abkürzung	Prozentualer Anteil	Medianwert Alter
Superfiziell spreitendes Melanom	SSM	57,4%	51
Noduläres Melanom	NM	21,4%	56
Lentigo-maligna-Melanom	LMM	8,8%	68
Akrolentiginöses Melanom	ALM	4,0	63
Nicht klassifizierbares Melanom	UCM	3,5%	54
Sonstige (amelanotische, Schleimhaut- und extrakutane Melanome)		4,9%	54

### **Invasionstiefe**

Eine Korrelation von Invasionstiefe des Primärtumors und Prognose der Erkrankung wurde schon relativ früh von mehreren Autoren postuliert (Allen 1953, Lane 1958, Mehnert 1965). Allgemein durchgesetzt hat sich der Vorschlag von Clark, die Invasionstiefe in fünf Levels zu

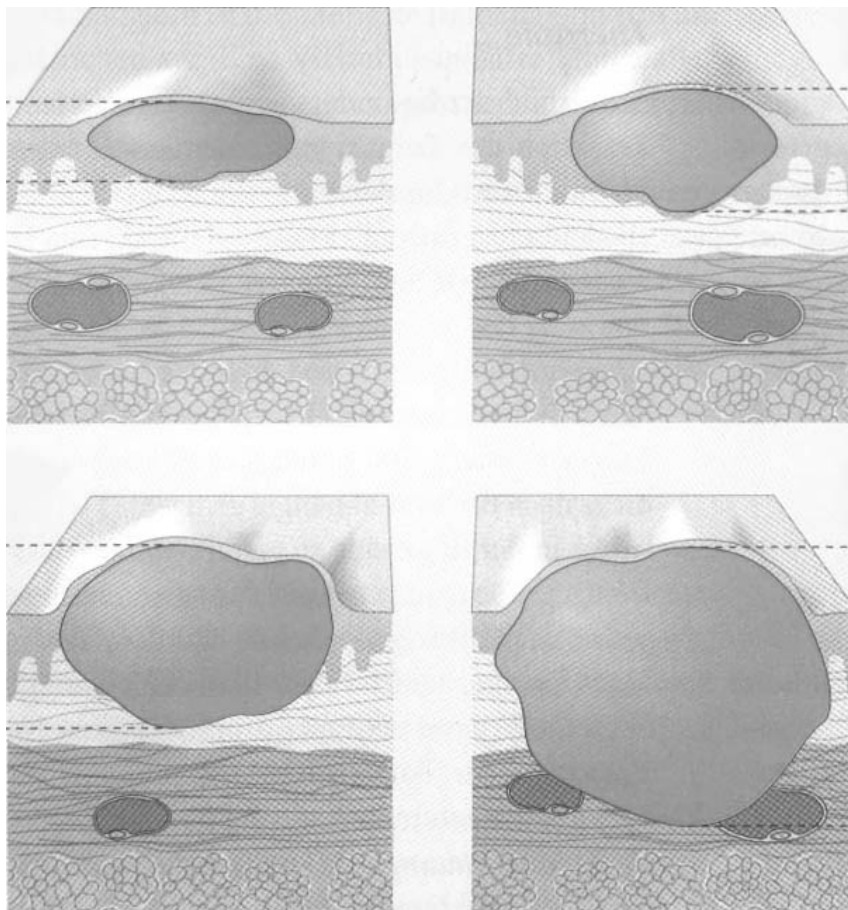


unterscheiden (Clark 1969). Der Invasionslevel hat sich jedoch nicht als wesentlicher unabhängiger Parameter für die Prognose erwiesen. Er geht daher in die 2002 aktualisierte TNM-Klassifikation nur noch beschränkt ein.

- Level I: Tumorzellen ausschließlich innerhalb der Epidermis (Melanoma in situ)
- Level II: Tumorzellen durch die Basalmembran bis in das obere Stratum papillare
- Level III: Tumorzellen füllen das Stratum papillare vollständig aus
- Level IV: Tumorzellen reichen bis in das Stratum reticulare
- Level V: Tumorzellen reichen bis in das subkutane Fettgewebe

### **Tumordicke**

Wie in der Abb. 2 dargestellt, wird für die Tumordicke nach Breslow die maximale Dicke des Tumors vom Stratum granulosum bis zur Tumorbasis an der tiefsten Stelle der Invasion im Paraffinschnitt gemessen und in Millimetern angegeben (Breslow 1975, Levene 1980). Diesem Parameter kommt heute hinsichtlich der Prognose die größte Bedeutung zu.



### **Abb. 2: Maximale Tumordicke**

In der Abbildung sind verschiedene Tumordicken exemplarisch dargestellt. (Aus Howaldt, Schmelzeisen: Einführung in die Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie; Urban&Fischer 2002)

## **Metastasierung**

Bei etwa 20% der Patienten mit malignem Melanom kommt es nach der Exzision zur Progression und zur Ausbildung von Metastasen. Das Metastasierungsrisiko und der Zeitpunkt der ersten Manifestation der Progression hängt von der Tumordicke ab. Bei Tumordicken  $\leq 1,5$  mm treten die ersten Metastasen bei 50% der Patienten in den ersten 26 Monaten auf. Bei Tumordicken  $> 4$  mm treten sie bereits innerhalb der ersten 10 Monate auf (Volkenandt 2005). Der Weg der Metastasierung des malignen Melanoms ist in 2/3 der Fälle zunächst lymphogen und in nur 1/3 der Fälle primär hämatogen (Garbe 1997). Kommt es zur Progression der Erkrankung, sind bei etwa 70% der Patienten zunächst die regionären Lymphknoten befallen. Ihnen kommt im Rahmen der Nachsorge eine besondere Bedeutung zu. Lokale Metastasierungen strahlen vom Primärtumor per continuitatem oder lymphogen in die umgebende Haut aus. Man unterscheidet hier Satellitenmetastasen, die nicht mehr als 2 cm vom Primärtumor entfernt sind, und In-Transit-Metastasen. Diese sind Metastasen der Cutis und Subcutis, die mehr als 2 cm entfernt und noch innerhalb der Strecke vor den regionären Lymphknoten liegen. Im Stadium der Fernmetastasierung kann es zu einer hämatogen disseminierten Hautmetastasierung kommen. Die hämatogene Streuung kann in die Leber, Lunge, Gehirn, Knochen, Haut und Lymphknoten auch jenseits der In-Transit-Strecke erfolgen. Seltener sind die übrigen Organe betroffen.

## **Stadieneinteilung und Klassifikation**

Das American Joint Committee on Cancer (AJCC) hat 2002 eine überarbeitete Fassung des bisherigen Stadieneinteilungs- und Klassifikationssystems veröffentlicht (siehe Tabelle 3). Im Jahr 2000 veröffentlichte das AJCC Melanoma Staging Committee bereits einen Vorschlag, der dieser Fassung gleicht (Balch 2000).

**Tabelle 3: TNM-Klassifikation und Stadieneinteilung des malignen Melanoms**  
Im Jahr 2002 von der American Joint Committee on Cancer (AJCC) veröffentlicht, löst diese Klassifikation das Schema von 1997 ab.

<b>T Klassifikation</b>	<b>Tumordicke</b>	<b>Ulzerationsstatus</b>
T1	≤ 1,0 mm	a: ohne Ulzeration und Level II/III b: mit Ulzeration oder Level IV/V
T2	1,01 – 2 mm	a: ohne Ulzeration b: mit Ulzeration
T3	2,01 – 4 mm	a: ohne Ulzeration b: mit Ulzeration
T4	> 4,0 mm	a: ohne Ulzeration b: mit Ulzeration
<b>N Klassifikation</b>	<b>Anzahl metastasierter Lymphknoten</b>	<b>Masse der Lymphknotenmetastasen</b>
N1	1 Knoten	a: Mikrometastase(n) b: Makrometastase(n)
N2	2 – 3 Knoten	a: Mikrometastase(n) b: Makrometastase(n) c: In-Transit-Metastase(n)/Satelliten-Metastase(n) ohne metastasierte Knoten
N3	4 oder mehrere Knoten oder zusammengewachsene Knoten oder In-Transit-Metastase(n)/Satelliten-Metastase(n) mit metastasierten Knoten	
<b>M Klassifikation</b>	<b>Lokalisation</b>	<b>Serum Laktatdehydrogenase</b>
M1a	Entfernte Hautlokalisierung, subkutan oder knotige Metastase(n)	Normal
M1b	Lungenmetastase(n)	Normal
M1c	Alle anderen viszerale Metastasen, jede Fernmetastase	Normal Erhöht

<b>Stadium</b>	<b>Klinisches Staging</b>			<b>Pathologisches Staging</b>		
	<b>T</b>	<b>N</b>	<b>M</b>	<b>T</b>	<b>N</b>	<b>M</b>
0	Tis	N0	M0	Tis	N0	M0
IA	T1a	N0	M0	T1a	N0	M0
IB	T1b	N0	M0	T1b	N0	M0
	T2a	N0	M0	T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0	T2b	N0	M0
	T3a	N0	M0	T3a	N0	M0
IIB	T3b	N0	M0	T3b	N0	M0
	T4a	N0	M0	T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0	T4b	N0	M0
III*	Jedes T	N1-N3	M0			
				T1-4a	N1a	M0
				T1-4a	N2a	M0
IIIB				T1-4b	N1a	M0
				T1-4b	N2a	M0
				T1-4a	N1b	M0
				T1-4a	N2b	M0
				T1-4a/b	N2c	M0
IIIC				T1-4b	N1b	M0
				T1-4b	N2b	M0
				Jedes T	N3	M0
IV	Jedes N	Jedes N	Jedes M1	Jedes T	Jedes N	Jedes M1

\* für das klinische Staging gibt es keine Subgruppen für das Stadium III

**Satellitenmetastasen** sind Metastasen innerhalb von 2 cm vom Primärtumor.

**In-Transit-Metastasen** sind Metastasen der Cutis oder Subcutis, die mehr als 2 cm vom Primärtumor entfernt, aber nicht jenseits der regionären Lymphknoten liegen.

**Mikrometastasen** in Lymphknoten sind Absiedlungen, welche erst durch Schildwächter-Exstirpation oder durch Dissektion diagnostiziert werden.

**Makrometastasen** in Lymphknoten sind Absiedlungen, welche bereits bei der klinischen Untersuchung (palpatorisch und / oder sonographisch) erkannt und meist durch Exstirpation / Dissektion bestätigt werden. Außerdem gilt ein Kapseldurchbruch als Makrometastase.

## **2.4. Therapie des malignen Melanoms**

### **2.4.1. Operative Therapie**

Im Rahmen der Therapie des malignen Melanoms ist die Exzision des Tumors die Methode der Wahl. Dabei kommt dem Resektionsabstand eine große Bedeutung zu. Er richtet sich nach der Tumordicke. Bei klinisch und/oder auflichtmikroskopisch fraglicher Diagnose wird der Tumor zunächst knapp im Gesunden exzidiert und anschließend histopathologisch untersucht. Nach Sicherung der Diagnose „malignes Melanom“ erfolgt eine Nachexzision mit einem der Tumordicke angepassten Sicherheitsabstand entsprechend der Leitlinien.

Die Größe des nötigen Sicherheitsabstandes ist umstritten (Balch 2002). Es wurde beschrieben, dass inadäquate Sicherheitsabstände das Risiko von lokalen Rezidiven erhöhen können (Dong 2000, Balch 2001). Mehrere Studien befassten sich mit dem Vergleich von verschiedenen großen Sicherheitsabständen bezogen auf lokale Rezidive. Eine Studie der WHO Melanoma Group (begonnen 1980) verglich Sicherheitsabstände von 1 bzw. 3 cm bei 612 Patienten mit Tumordicken von <1 mm und 1,1 bis 2 mm. Die statistische Auswertung erreichte keinen signifikanten Wert hinsichtlich der lokalen Rezidive (Veronesi 1988, Veronesi 1991). Eine weitere multizentrische klinische Studie des Melanoma Intergroup Committee in den Vereinigten Staaten von Amerika befasste sich mit malignen Melanomen der Dicke 1-4 mm. Es wurde mit Sicherheitsabständen von 2 cm bzw. 4 cm exzidiert. Die 5-Jahres-Überlebensrate lag bei 79,5% für 2 cm und 83,7 % für 4 cm Abstand. Die Unterschiede waren nicht statistisch signifikant. Die Rate der lokalen Rezidive lag bei 0,8 % bzw. 1,7 % (Balch 1993). Eine schwedische Arbeitsgruppe fand ebenfalls keine signifikanten Unterschiede. Bei Melanomen mit Tumordicken zwischen 0,8 und 2 mm war bei den gewählten Sicherheitsabständen von 2 cm versus 5 cm weder ein Unterschied in der Zahl der Lokalrezidive noch im krankheitsfreien Überleben festzustellen (Ringborg 1996).

In Großbritannien empfiehlt man einen Sicherheitsabstand von 1 cm für Melanome mit Tumordicken, die kleiner sind als 2 mm. Die erhobenen Daten geben keinen Aufschluss darüber, ob man einen 2 cm oder 3 cm Sicherheitsabstand bevorzugen sollte. Trotzdem wird aufgrund der erhöhten lokalen Rezidivgefahr bei Tumordicken über 4 mm ein Abstand von 3 cm empfohlen (Thomas 2004). Für Melanome mit einer Tumordicke von über 4 mm ist es schwierig, eine definitive Aussage zu machen, da hierzu keine klaren Studienergebnisse erhältlich sind (Cascinelli 1998). Andere Autoren schreiben, dass es keinen logischen Grund gibt, das maligne Melanom anders als andere Tumoren zu behandeln. So soll der Sicherheitsabstand 2 cm nicht überschreiten (Ackermann 1983).

Wie in der Tabelle 4 dargestellt empfiehlt die Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO) in der aktuellen Leitlinie: Malignes Melanom eine operative Entfernung entsprechend einer abgestuften Exzisionsstrategie mit einem Sicherheitsabstand nach allen Seiten von 1 bis 2 cm (Garbe 2005).

**Tabelle 4: Empfehlung zu Sicherheitsabständen (Evidenzlevel II)**

Tumordicke nach Breslow	Sicherheitsabstand*
in situ	0,5 cm
bis 2 mm	1 cm
>2 mm	2 cm
*Bei Vorliegen zusätzlicher Risikofaktoren bei bis zu 2 mm dicken Melanomen (z.B. Ulzeration, Regression) kann ein Sicherheitsabstand von 2 cm in Erwägung gezogen werden.	

Im Bereich des Tumorzentrums München wird die Wahl des Sicherheitsabstandes ebenfalls in Abhängigkeit des Metastasierungsrisikos getroffen. Beim Melanoma in situ soll der Abstand 0,5 cm betragen. Tumordicken  $\leq 1$  mm sollen mit einem Sicherheitsabstand von 1 cm exzidiert werden, während bei Tumordicken von 1 mm bis 4 mm ein Abstand von 2 cm angestrebt wird. Ist der Tumor dicker als 4 mm wird ein Abstand von 3 cm empfohlen (Konz 2000).

Dieses Vorgehen entspricht den Empfehlungen der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft, die in Abstimmung mit anderen Fachgesellschaften und der Deutschen Krebsgesellschaft herausgegeben wurde (Kaufmann 1998).

## **Die Sentinel-Lymphknoten-Exstirpation**

Das Vorhanden- bzw. Nicht-Vorhandensein von okkulten Metastasen in regionalen Abflussgebieten ist für die Prognose der Melanomkrankung von großer Bedeutung. Zur Entfernung dieser klinisch nicht manifesten, okkulten, regionalen Lymphknotenmetastasen wurde bis vor einigen Jahren eine elektive Lymphknotendisektion (ELND) durchgeführt. Die Zahl der unnötigen operativen Eingriffe (75%) und der damit verbundenen Komplikationen (inguinal bis 40%, axillär bis 25%) war relativ hoch (Bachter 2000).

1992 wurde die Methode der Sentinel-Lymphknoten-Exstirpation eingeführt (Sentinel Lymphnode Biopsy = SLNB; Morton 1992). Dieses Verfahren basiert auf der Annahme, dass jedem Punkt des Integumentes eine spezifische kutane Lymphabstrombahn zugeordnet ist, die zu meist einem, gelegentlich mehreren regionalen Lymphknoten führt. Zur Darstellung dieser Lymphknoten wird ein radioaktiv markiertes Kolloidpräparat verwendet. Der sich in der Region als erster darstellende Lymphknoten wird als „Wächter-Lymphknoten“ oder „Sentinel“ bezeichnet. Er wird als erste Station von lymphogen angeschwemmten Melanomzellen angesehen. Durch Exstirpation dieses Lymphknotens und anschließende histopathologische Untersuchung kann eine Aussage über mikrometastatische Absiedlungen gemacht werden.

Zur Markierung des Sentinel wird in der Umgebung des Primärtumors ein radioaktiver Marker intradermal injiziert. Durch dynamische Lymphabstrom-Szintigraphie mit einer Gamma-Sonde wird die Lymphabstrombahn dargestellt. An einem Punkt kommt es zu einer sehr hohen Anreicherung des Markers. Diese Anreicherung entspricht dem Sentinel-Lymphknoten und wird auf der Haut markiert. Mit einer Messsonde wird vor dem operativen Eingriff das markierte Areal überprüft. Über eine kleine Inzision wird unter Führung der Messsonde der Lymphknoten aufgesucht und exstirpiert. In circa 25 % der Fälle finden sich zusätzliche radioaktiv markierte Lymphknoten. Sie werden ebenfalls entfernt, wenn ihre szintigraphische Darstellung dem Sentinel-Lymphknoten ähnlich ist. Der bzw. die entfernten Lymphknoten werden im Anschluss histopathologisch untersucht. Bei den Patienten mit befallenem Lymphknoten wird im Anschluß eine regionale Lymphknotendisektion (LND) empfohlen. Die nuklearmedizinische Identifikationsrate liegt bei über 90% und die intraoperative Detektionsrate des Sentinel-Lymphknotens mit der Gamma-Sonde liegt bei 97% (Weiss 1998).

Die Indikation für eine Sentinel-Lymphknoten-Exstirpation wird im Allgemeinen ab einer Tumordicke von 1 mm gestellt. Für nicht voroperierte Patienten verspricht diese Methode eine hohe Sensitivität. Sind bei der Entfernung des Primärtumors größere Eingriffe im Sinne

einer Verschiebeplastik oder Hauttransplantation durchgeführt worden, so kann die SLNB nicht mehr angewendet werden, weil lokale kutane Lymphabstrombahnen zerstört wurden. Schwierigkeiten mit der Identifikation des SLN ergeben sich auch, wenn der Primärtumor sich in unmittelbarer Nähe der regionalen Lymphknotenstationen befindet.

### **Operative Therapie bei regionaler Metastasierung**

Eine Metastasierung der regionalen Lymphknoten ist in 2,3 % der Fälle schon zum Zeitpunkt der Erstdiagnose gegeben (Hölzel 1996). Die Therapie besteht neben der Exzision des Primärtumors zurzeit noch in einer vollständigen Resektion der regionalen Lymphknotenstation. Die so erreichbare 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei etwa 30 %. Die Notwendigkeit der regionalen Dissektion wird zurzeit in Studien überprüft.

Sehr viel häufiger ist das sekundäre Auftreten von regionalen Lymphknotenmetastasen. Im Tumorzentrum München wurde bei 42,5 % der Patienten mit Tumorprogression die klinische Manifestation im Bereich der regionalen Lymphknoten beobachtet (Volkenandt 1999). Nach Abschluss der Primärtherapie sollten deswegen bei jeder Nachuntersuchung die Lymphknoten palpatorisch und möglichst auch sonographisch untersucht werden. Ergeben sich bei der Nachuntersuchung Hinweise auf eine regionale Metastasierung, erfolgt zunächst ein vollständiges Staging (MRT-Kopf, CT-Thorax und Abdomen, Lymphknotenultraschall der übrigen Stationen, gegebenenfalls PET). Liegen keine weiteren Metastasen vor, werden zunächst die verdächtigen Lymphknoten entfernt. Gegebenenfalls wird eine vollständige Dissektion der gesamten Region angeschlossen. Bei diesen Patienten kann ebenfalls eine 5-Jahres-Überlebensrate von ca. 30 % erreicht werden (Siebeck 2000).

In bereits voroperierten Lymphknotenengebieten kann es zu Rezidiven kommen. Erneute Operationen aufgrund von Lymphknotenrezidiven sind technisch sehr schwierig durchzuführen und mit einem erhöhten Komplikationsrisiko verbunden. Auch deswegen sollte eine vollständige Ausräumung bereits bei der Primärdissektion angestrebt werden. Treten im Rahmen des Staging außer regionalen Lymphknotenmetastasen auch Fernmetastasen auf, liegt ein Tumorstadium IV vor. Ein Langzeitüberleben wird nur in seltenen Fällen erreicht. Über das Ausmaß der Operation muss hier im Einzelfall entschieden werden. Ist die Möglichkeit der Entfernung der Fernmetastase gegeben, sollten auch die regionalen Lymphknotenmetastasen vollständig entfernt werden.

Von der therapeutischen Lymphknotendissektion ist die prophylaktische zu unterscheiden. Hier werden die regionalen Lymphknoten in den Stadien I und II ausgeräumt, also bei malignem Melanom ohne klinische Hinweise auf Metastasierung. Diese Methode wurde gelegentlich bei Melanomen mittlerer Dicke empfohlen, es konnte jedoch kein gesicherter

Überlebensvorteil dieser Patienten gezeigt werden. Daher ist diese Methode obsolet. Sie sollte durch die Sentinel-Lymphknoten-Exstirpation (siehe oben) ersetzt werden (Hauschild 2003). Die vollständige Lymphknotendisektion ist mit Risiken verbunden. Typische Komplikationen der axillären und der iliako-inguinalen Dissektion sind das Arm- bzw. Beinödem, Lymphfistel, Wundinfektionen und Parästhesien im Bereich der Extremitäten. Es sind bei bis zu 56 % der Patienten mit einzelnen dieser Komplikationen zu rechnen (Sterne 1995).

#### **2.4.2. Palliative Therapie**

Die World Health Organization (WHO) definiert die palliative Therapie als „die aktive Betreuung von Patienten, deren Erkrankung auf kurative Therapien nicht anspricht. Die Kontrolle der Schmerzen und anderer Symptome, von psychologischen, sozialen und geistigen Problemen ist von größter Bedeutung. Das Ziel der palliativen Therapie ist das Erlangen der besten Lebensqualität für die Patienten und deren Familien“ (Krouse 2001).

Im Rahmen der palliativen Therapie kommen der Chemo- und Chemoimmuntherapie und der Strahlentherapie eine große Bedeutung zu. Die Rolle der operativen Therapie unter palliativen Gesichtspunkten ist noch wenig beschrieben und wird in aktuellen Studien untersucht.

In der Regel sind im Stadium der Fernmetastasierung (Stadium IV) nur noch palliative Therapiemaßnahmen ohne signifikante Verlängerung der medianen Überlebenszeit von 4-6 Monaten möglich (Volkenandt 2004).

#### **Chemo- und Chemoimmuntherapie**

Die Indikation zur systemischen Chemo- und Chemoimmuntherapie stellen inoperable Rezidivtumoren, inoperable regionäre Metastasen und Fernmetastasen. Im Rahmen der Monochemotherapie mit Zytostatika steht unter anderem die Substanz Dacarbazin (DTIC) zur Verfügung. Durch deren palliativen Einsatz kann regelmäßig eine Rückbildung der Tumoren und ein Rückgang der tumorassoziierten Beschwerden erreicht werden. Als alternative Zytostatika zu Dacarbazin kommen Temozolomid, Fotemustin und Vindesin in Frage. Diese sind bezüglich der Remissionsraten ähnlich wirksam wie Dacarbazin.

Bei jüngeren Patienten in gutem Allgemeinzustand kann eine Polychemotherapie bzw. Polychemoimmuntherapie erwogen werden. Sie besteht aus einer Kombination von verschiedenen Chemotherapeutika und/oder Zytokinen. Dabei ist gelegentlich mit höheren Ansprechraten, jedoch auch mit einer erheblich höheren Toxizität zu rechnen. Eine Verlängerung der durchschnittlichen Gesamtüberlebensraten wird hierdurch nicht erreicht.



## **Strahlentherapie**

Die primäre Radiotherapie ist vor allem bei Inoperabilität des malignen Melanoms als alleinige Therapie indiziert. Hinsichtlich der Reduktion der lokalen Tumorausbreitung ist sie der chirurgischen Therapie unterlegen. Zur Schonung des Normalgewebes und zur optimalen Dosisverteilung empfiehlt die aktuelle Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO) im Bereich der Haut den Einsatz von schnellen Elektronen. Zielvolumen und Zielvolumendosis sollen individuell abgestimmt werden. Die Strahlenbehandlung der Lentigo-maligna-Melanome ist bei älteren Patienten und bei sehr ungünstiger Lage gerechtfertigt. Neuere Fallserien berichten über lokale Tumorkontrollraten von über 90% (Schmid-Wendtner 2000). Die kosmetischen Resultate waren in den meisten Fällen gut bis sehr gut. Hier werden Einzeldosen zwischen 2,0 und 3,0 Gray (Gy) mit einer Zielgesamtdosis von 50 bis 60 Gy eingesetzt. Weitere Indikationen sind die makroskopischen und mikroskopischen Resttumore. Makroskopische Resttumore sollten mit 70,0 Gy bei einer Fraktionierung von 5x2 Gy pro Woche bestrahlt werden. Als Zielvolumendosis für mikroskopische Resttumoren (R1-Resektion) werden 60,0 Gy empfohlen.

Unter palliativen Gesichtspunkten stellt sich die Indikation zur Bestrahlung bei Knochenmetastasen, die mit Schmerzen und/oder Statikgefährdung bzw. Kompression des Spinalkanals mit oder ohne neurologische Symptome einhergehen. Die jeweiligen Einzel- und Zielvolumendosen richten sich nach dem Tumolvolumen, der Tumorlokalisation und den begleitenden Erscheinungen und müssen individuell angepasst werden.

Das maligne Melanom weist eine starke Tendenz zur zerebralen Metastasierung auf. Hirnmetastasen verschlechtern die Prognose deutlich und führen unbehandelt zumeist in 1-3 Monaten zum Tod. Bei multiplen Hirnmetastasen ist die Ganzschädelbestrahlung bis zu einer Gesamtdosis von 30-39 Gy in 10-13 Fraktionen die Therapie der Wahl. Bei solitären Hirnmetastasen kann die lokale Tumorkontrolle im Sinne einer operativen Resektion bzw. stereotaktischen Bestrahlung eine Verlängerung der medianen Überlebenszeit erreichen. Die stereotaktische Einzeitbestrahlung erfolgt in der Regel mit einer Einzeldosis von 16-20 Gy. Die deutlichste Verlängerung der medianen Überlebenszeit zeigt eine retrospektive Analyse von Buchsbaum und Mitarbeitern für die Lokalthherapie kombiniert mit der Ganzschädelbestrahlung (Buchsbaum 2002).

### **2.4.3. Adjuvante Therapie**

Die Besonderheit der adjuvanten, vorbeugenden Therapie ist die Behandlung bereits zu einem Zeitpunkt vollkommener Symptombefreiheit. Teilweise werden bereits geheilte Patienten behandelt. Aus diesem Grunde sind an diese Therapie besonders hohe Ansprüche bei der

Indikationsstellung und bei der wissenschaftlichen Begleitung dieses Heilverfahrens zu stellen. Indiziert ist diese Behandlung bei Patienten mit einer Tumordicke größer als 1,5 mm und/oder regionalen Lymphknotenmetastasen, also bei erhöhtem Metastasierungsrisiko (Volkenandt 2004).

#### **2.4.3.1. Unspezifische Verfahren**

##### **Adjuvante systemische Chemotherapie**

Zu den unspezifischen Verfahren zählt die systemische adjuvante Chemotherapie. In zahlreichen prospektiv randomisierten Studien wies sie keinen Vorteil für Behandelte im Vergleich zu Unbehandelten auf. Die Gesamtüberlebenszeit konnte in keiner Studie signifikant verbessert werden (siehe Tabelle 5).

**Tabelle 5: Prospektive randomisierte Studien zur systemischen adjuvanten Chemotherapie des malignen Melanoms ohne signifikante Verbesserung der Gesamtüberlebenszeit**

DTIC= Dacarbazin; Nitrosoharnstoffe: BCNU= Carmustin, CCNU= Semustin

Autoren	Therapie
Veronesi 1982	DTIC 6 Monate
Balch 1984	DTIC +Cyclophosphamid
Tranum 1987	BCNU, Hydroxyurea, DTIC (BHD)
Saba 1992	DTIC, BCNU, Cisplatin, Tamoxifen (DBCT)
Stables 1992	Bleomycin, Vindesine, CCNU, DTIC (BELD)
Karakousis 1993	BCNU, Actinomycin-D, Vincristin
Pectasides 1994	DTIC, Vindesine, Cisplatin (DVC)

Eine der umfangreichsten Studien der Central Oncology Group (COG) aus den Vereinigten Staaten ergab sogar eine Verschlechterung der Prognose von Hochrisiko-Melanomen (Hill 1981). In der nicht randomisierten, monozentrischen Studie von Retsas et al. wurden 87 Patienten mit 3mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche Vindesine über einen Zeitraum von zwei Jahren adjuvant behandelt (Retsas 1994). Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 8 Jahren wiesen die behandelten Patienten eine Überlebensrate von 49% auf. Die nicht systemisch behandelten Patienten wiesen im gleichen Tumorstadium und nach der gleichen Nachbeobachtungszeit eine Überlebensrate von 29% auf. Diese Untersuchung führte zu einer prospektiven randomisierten Studie der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO), deren erste Zwischenauswertung weder für das rezidivfreie noch für das gesamte Überleben signifikante Unterschiede zeigte (Garbe 2002). Eine adjuvante Chemotherapie sollte somit außerhalb von Studien nicht mehr verwendet werden.

## **Adjuvante unspezifische Immuntherapien**

Weitere unspezifische Verfahren sind die adjuvanten unspezifischen Immuntherapien. Diese Therapieversuche sind in den letzten Jahrzehnten häufig eingesetzt worden. Die prospektiv-randomisierten Studien zur Evaluation dieser Therapien ergaben jedoch keinen signifikanten Vorteil. Es wurde keine signifikante Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit oder der rezidivfreien Überlebenszeit gezeigt. In einer großen adjuvanten Therapiestudie wurden Patienten mit Bacille Calmette Guerin (BCG) geimpft. Die Studie ergab keinen Vorteil für die mit BCG Behandelten sowie für die mit BCG und Dacarbazin Behandelten im Vergleich zu den unbehandelten Patienten (Veronesi 1982).

Außer BCG wurden beispielsweise auch Impfungen mit *Corynebacterium parvum* und Misteltherapien (Iscador®) untersucht (Balch 1984, Kleeberg 2004). Diese konnten ebenfalls keinen Vorteil für die Patienten aufzeigen.

Im Rahmen von anderen klinischen Untersuchungen wurden hauptsächlich die folgenden fünf Zytokine untersucht: Interleukin-2 (IL-2), Granulozyten-Makrophagen-Kolonie stimulierende Faktoren (GM-CSF), Interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), Interferon- $\beta$  (IFN- $\beta$ ) und Interferon- $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ).

In einer prospektiv randomisierten Studie wurden 255 Patienten mit Tumordicken größer als 1,5 mm ohne Lymphknoten-Metastasen mit IL-2 und IFN $\alpha$ -2b adjuvant behandelt. Ein Zwischenergebnis nach elf Monaten zeigte eine Tendenz zu einer längeren Gesamtüberlebenszeit der behandelten Patienten im Vergleich zu den nicht behandelten. Die Endauswertung ergab jedoch keinen signifikanten Vorteil bezogen auf die rezidivfreie Überlebenszeit und die Gesamtüberlebenszeit (Hauschild 2003). Weitere Studien zur Therapie mit IL-2 liegen bisher nicht vor.

Die adjuvante Therapie mit GM-CSF wurde in einer Studie untersucht, in der 48 Patienten ein Jahr lang phasenhaft behandelt worden sind (125 $\mu$ m/m<sup>2</sup> über 14 Tage alle 4 Wochen). Die mediane Überlebenszeit für die behandelte Gruppe betrug 37,5 Monate im Vergleich zu 12,2 Monaten für die unbehandelte Gruppe (Spitler 2000). Es handelt sich jedoch um eine nicht-randomisierte Studie, somit sollten diese Ergebnisse zurückhaltend interpretiert werden.

Die Southwest Oncology Group (SWOG) führte in den Vereinigten Staaten eine randomisierte Studie zur adjuvanten Therapie mit IFN- $\gamma$  durch. Es wurden Patienten mit Hochrisiko-Melanomen und/oder Lymphknotenmetastasen behandelt. Das Ergebnis zeigte keinen signifikanten Vorteil für die Behandelten, sondern sogar eine höhere Rezidivrate (Meyskens 1990).

Keinen Vorteil hinsichtlich der Überlebensrate zeigte ebenfalls eine Studie der European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC 18871/DKG 80-1), die ebenfalls mit IFN- $\gamma$  therapierte Patienten mit unbehandelten Patienten verglich (Kleeberg 2004).

Eine Untersuchung von Beiteke et al., in der Patienten mit natürlichem IFN- $\beta$  behandelt wurden, zeigte Hinweise auf einen möglichen Nutzen (Beiteke 1993).

Da die Therapie mit INF- $\alpha$  eine zentrale Rolle in dieser Dissertation einnimmt, soll sie in einem gesonderten Kapitel behandelt werden.

#### **2.4.3.2. Spezifische Verfahren**

Mit einem spezifischen Verfahren ist eine Behandlung gemeint, bei der genau definierte Zielstrukturen in oder auf Zellen Ansatzpunkt der Behandlung sind. Im günstigsten Fall stehen als Zielstruktur tumorspezifische Antigene zur Verfügung. Diese Verfahren haben den Vorteil, dass sie im Allgemeinen arm an Nebenwirkungen sind. Leider haben die meisten derartigen Heilmethoden noch keine befriedigende klinische Wirksamkeit beim Melanom gezeigt.

Im Rahmen der spezifischen Verfahren wird das therapeutische Potential von Antisense Bcl-2 Oligonukleotiden als Mittel zur Verbesserung des chemotherapeutischen Effektes diskutiert. Die Induktion der Apoptose, also der programmierte Zelltod, ist eine wichtige Komponente der Wirkung von Medikamenten, die zur Bekämpfung von Krebs eingesetzt werden. Die molekularen Mechanismen der durch Medikamente induzierten Apoptose hängen eng mit einer mitochondrialen Dysfunktion zusammen. Die Permeabilität der mitochondrialen Membran wird erhöht und es kommt zu einer vermehrten Ausschüttung von Cytochrom c (Reed 2000). Diese Cytochrom C Ausschüttung wird unter anderem von dem Protein Bcl-2 gesteuert, was auf die Bedeutung von Bcl-2 in der therapeutisch induzierten Apoptose hinweist (Scorrano 2003). Eine vermehrte Expression von Bcl-2-Proteinen führt zu einer Resistenz gegenüber Chemotherapien (Kim 2002). Eine vermehrte Bcl-2-Expression wurde bei verschiedenen Krebsarten beobachtet. Bei den Bcl-2 Antisense Oligonukleotiden handelt es sich um kurze Genabschnitte, die im Gegensatz zu kompletten Genen nach Infusion relativ gut in Körperzellen aufgenommen werden. Sie binden durch komplementäre Basenpaarung an bestimmte mRNA-Moleküle, unterbinden somit die Transkription des entsprechenden Proteins und markieren die RNA zusätzlich für den enzymatischen Abbau. Mit diesem Prinzip wird die Expression des Bcl-2 Proteins gehemmt (van de Donk 2003). In einer Phase III-Studie, an der 771 Patienten mit malignen Melanomen in fortgeschrittenen Stadien teilnahmen, wurden diese entweder mit Antisense Bcl-2 plus Dacarbazin oder Dacarbazin

allein behandelt. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Gesamtüberlebenszeit. Jedoch war die rezidivfreie Überlebenszeit bei den Patienten, die mit Antisense Bcl-2 behandelt wurden, signifikant erhöht (Millward 2004). Obwohl diese Ergebnisse das therapeutische Potential von G3139 unterstreichen, reichten sie für dessen Zulassung nicht aus. Dies entschied das Oncology Drug Advisory Committee of the United States Food and Drug Administration.

## **2.5. Der Einsatz von alpha-Interferon beim malignen Melanom**

IFN- $\alpha$  ist die erste Substanz, die in der adjuvanten Therapie des malignen Melanoms in mehreren prospektiv randomisierten Studien eine reproduzierbare Überlegenheit gegenüber Beobachtung gezeigt hat (siehe Kapitel 2.6.1.). Die zum Einsatz kommenden Interferone sind das INF- $\alpha$  2a und IFN- $\alpha$  2b. Sie unterscheiden sich in ihrer molekularen Konfiguration lediglich in 2 Aminosäuren. Sie können hinsichtlich Wirksamkeit, Nebenwirkungen und Rezeptorbindung als weitgehend äquivalent angesehen werden. Sie interagieren auf der Oberfläche der menschlichen Zellen mit spezifischen Rezeptoren. Diese Interaktion führt zur Wanderung von intrazellulären Proteinen in den Zellkern, wo die Transkription bestimmter Gene modifiziert wird. Somit wird auch die Expression von Proteinen induziert, die für das Wachstum oder die Erkennung der Zellen durch das Immunsystem verantwortlich sind. Spezielle Antigene (Major-Histokompatibilitäts-Antigene Klasse I und II), die für die Zell-Zell-Erkennung, beim Prozessieren und für den Transport wichtig sind, werden induziert. Durch die Präsenz dieser Antigene an der Zelloberfläche wird die (Tumor-)Zelle vom Immunsystem als fremd erkannt und phagozytiert. Eine direkte antiproliferative Wirkung wird durch das Verringern von essentiellen Stoffwechselprodukten erreicht. Interferone induzieren die Biosynthese von Indolamin-2,3-Dioxygenase. Es baut die essentielle Aminosäure Tryptophan ab.

Aufgrund ihrer Herstellungsverfahren werden „natürliche“ und „rekombinante“ Interferone unterschieden. Die natürlichen Interferone werden aus den jeweiligen Zellen isoliert, die Interferone herstellen. INF- $\alpha$  wird aus Leukozyten und IFN- $\beta$  aus Fibroblasten gewonnen. Auf molekularbiologischer und gentechnologischer Ebene werden Interferone durch die rekombinante DNA-Technologie industriell hergestellt. Es werden kombinierte DNA-Fragmente aus menschlichen und z.B. bakteriellen Genabschnitten in das Genom von Wirtszellen eingebracht. Hier werden die gewünschten Proteine synthetisiert.

### **2.5.1. Studien zur Wirksamkeit von alpha-Interferon**

IFN- $\alpha$  ist aktuell der einzige Wirkstoff, der adjuvant beim primären Melanom (Stadium IIA und IIB) sowie nach Lymphknotenmetastasierung (Stadium IIIB) in mehreren prospektiv randomisierten Studien eine signifikante Verlängerung des rezidivfreien Überlebens zeigte (siehe Tabelle 6).

#### **Adjuvante IFN-Therapie der Patienten im Stadium I/II**

Patienten mit Tumordicken größer als 1,5 mm wurden bisher in drei prospektiv randomisierten Studien mit niedrig dosiertem IFN- $\alpha$  behandelt. In einer französischen Studie von Grob et al. wurden 489 Patienten 18 Monate lang mit IFN- $\alpha$  3x3 Mio. IE/Woche behandelt (Grob 1998). In einer österreichischen Studie von Pehamberger et al. wurden 311 Patienten 12 Monate lang mit 3x3 Mio. IE/Woche behandelt (Pehamberger 1998). Das gleiche Behandlungsschema wurde von einer schottischen Gruppe angewandt. Hier wurden 96 Patienten 6 Monate lang mit IFN- $\alpha$  3x3 Mio. IE/Woche behandelt (Cameron 2001). In allen drei Studien fand sich eine signifikante Verlängerung des rezidivfreien Überlebens. Die Ergebnisse von Grob et al. zeigten sogar eine Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit (siehe Tabelle 6). Die aktuellen Leitlinien der ADO empfehlen deswegen, dass die Therapie mit IFN- $\alpha$  3x3 Mio. IE/Woche über 18 Monate Patienten mit Hochrisiko-Primärtumoren (Stadium I/II) angeboten wird ([www.ado-homepage.de](http://www.ado-homepage.de)). Ergebnisse bezüglich des Vorteils einer längeren oder höher dosierten Behandlung stehen noch aus.

#### **Adjuvante IFN-Therapie der Patienten im Stadium II/III**

Die erste Studie, die eine positive Auswirkung von Hochdosis-IFN- $\alpha$ -2b auf das Gesamtüberleben und die rezidivfreie Überlebenszeit zeigte, wurde von der Eastern Cooperative Oncology Group in den Vereinigten Staaten von Amerika durchgeführt (Kirkwood 1996). In dieser prospektiv randomisierte Untersuchung (E1684) wurden Patienten vier Wochen lang mit IFN- $\alpha$  20x20 Mio. IE/m<sup>2</sup> und weitere elf Monate mit 3x10 Mio. IE/m<sup>2</sup>/Woche behandelt, und die Ergebnisse wurden mit unbehandelten Patienten verglichen. An der Studie nahmen 287 Patienten mit Melanomen der Stadien IIB und IIIB teil. Die 5-Jahres-Überlebensrate war 46 % für die behandelten Patienten im Vergleich zu 37 % für die unbehandelten Patienten. Die 5-Jahres-Rate für das rezidivfreie Überleben betrug 37 % für die behandelten Patienten und 26 % für die unbehandelten Patienten.

In einer zweiten Studie der ECOG (E1690) wurde die hochdosierte IFN-Therapie mit der niedrigdosierte IFN-Therapie verglichen. Der Kontrollarm wurde nicht behandelt (Kirkwood 2000). Die Ergebnisse der ersten Studie konnten nicht nachvollzogen werden.

Es zeigte sich ausschließlich eine Verlängerung des rezidivfreien Überlebens, jedoch nicht des Gesamtüberlebens. Die niedrig dosierte Therapie zeigte keinen Unterschied zur Kontrollgruppe.

Die dritte Studie dieser Arbeitsgruppe (E1694) verglich die Hochdosis-IFN-Therapie nicht mehr mit unbehandelten Patienten, sondern mit Patienten, die mit Gangliosid vakziniert wurden (Kirkwood 2001). Es nahmen 851 Patienten mit Melanomen der Stadien IIB und III teil. Es zeigte sich eine Überlegenheit der hochdosierten IFN-Therapie gegenüber der Gangliosid-Vakzinierung. Die 2-Jahres-Rate für das rezidivfreie Überleben betrug 62 % für die mit IFN behandelten und 49 % für die mit Gangliosid vakzinierten Patienten. Die 2-Jahres-Überlebensrate betrug 78 % im Vergleich zu 73 %. Der größte Nutzen der Hochdosis-Therapie wurde bei den Patienten ohne Lymphknotenmetastasierung beobachtet.

Die niedrigdosierte Therapie mit IFN- $\alpha$  im Stadium der Lymphknotenmetastasierung untersuchte unter anderem die WHO-Melanomgruppe (Cascinelli 2001). Es zeigte sich im Vergleich zu unbehandelten Kontrollpatienten in der Zwischenauswertung ein positiver Effekt auf das rezidivfreie Überleben. Die Endauswertung ergab jedoch keinen Vorteil in Bezug auf das rezidivfreie und das Gesamtüberleben.

Zur mittelhochdosierten Therapie mit IFN- $\alpha$  liegen Ergebnisse einer EORTC-Melanomgruppen-Studie (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) vor. Es zeigen sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede im Vergleich zu unbehandelten Patienten (Eggermont 2001, Wheatley 2003).

Die optimale Dosis und Dauer der Therapie mit IFN- $\alpha$  wird durch weitere Studien noch zu ermitteln sein. Metaanalysen, die eine Senkung des Sterbe- und Rezidivrisikos ohne stringenten Bezug zu der Dosierung zeigten, stärken die Bedeutung dieser Therapie (Lens 2002, Wheatley 2003).

**Tabelle 6: Zusammenfassung der Studien zur Wirksamkeit von alpha-Interferon**  
Die Dosis wird in Millionen Internationale Einheiten (Mio. IE) angegeben. Ein signifikanter Vorteil der Therapie ist mit einem + gekennzeichnet, der fehlende Nachweis eines signifikanten Vorteils ist mit einem – gekennzeichnet.

Autor	Stadium	Behandlungsschema	Rezidivfreies Überleben	Gesamt-überleben
<i>niedrig-und mittelhochdosierte Therapie</i>				
Grob 1998	IIA,IIB	3x3 Mio. IE/Woche, 18 Monate	+	+
Pehamberger 1998	IIA,IIB	3x3 Mio. IE/Woche, 12 Monate	+	-
Cameron 2001	IIB-IIIB	3x3 Mio. IE/Woche, 6 Monate	+	-
Cascinelli 2001	IIIB	3x3 Mio. IE/Woche, 36 Monate	-	-
Eggermont 2001	IIB-IIIB	5x10 Mio. IE/Woche, 1 Monat	-	-
		3x10 Mio. IE/Woche, 12 Monate	-	-
		3x5 Milo. IE/Woche, 24 Monate	+	-
<i>hochdosierte Therapie</i>				
Kirkwood 1996	IIB-IIIB	20x20 Mio. IE/m², 4 Wochen 3x10 Mio. IE/Woche, 11 Monate	+	+
Kirkwood 2000	IIB-IIIB	20x20 Mio. IE/m², 4 Wochen 3x10 Mio. IE/Woche, 11 Monate 3x3 Mio. IE/Woche, 24 Monate	+	-
Kirkwood 2001	IIB-IIIB	hochdosiertes IFN-α Vazinierung mit GM2-KLH/QS 21	+	+



### **2.5.2. Aktuelle Schemata der Anwendung**

Die Deutsche Leitlinie: Malignes Melanom empfiehlt die in der Tabelle 7 zusammengefassten Behandlungsschemata für die adjuvante Therapie mit IFN- $\alpha$ .

**Tabelle 7: Behandlungsschemata für die adjuvante Behandlung mit Interferon- $\alpha$  beim malignen Melanom**

Die jeweilige Dosis IFN- $\alpha$  wird subcutan (sc) oder intravenös (iv) in Abhängigkeit des Stadiums appliziert.

Schema	Dosis	Frequenz	Dauer	Indikation
Niedrigdosisschema	3 Mio. IE sc.	Tag 1,3,5 der Woche	18-24 Monate	Stad. II-III
Hochdosisschema	20 Mio. IE/m <sup>2</sup> iv.	Tag 1-5 der Woche	4 Wochen	Stad. III
Initiierung	als Kurzinfusion			
Erhaltung	10 Mio. IE/m <sup>2</sup> sc.	Tag 1,3,5 der Woche	11 Monate	Stad. III

### **2.6. Fragestellung**

Die Wirksamkeit der adjuvanten Therapie mit IFN- $\alpha$  wurde in mehreren prospektiv randomisierten Studien gezeigt; es ergab sich eine signifikante Verlängerung des rezidivfreien Überlebens. Eine Limitation der Anwendung ergibt sich aus der Toxizität. Im Rahmen dieser Dissertation wird die Auswirkung von IFN- $\alpha$  auf ausgewählte Standard-Laborparameter, also die serologisch nachweisbare Toxizität, geprüft. Im Einzelnen werden dabei folgende Fragen beantwortet:

- 1) Wie verändern sich die Standard-Laborparameter der Patienten im Verlauf der Therapie? Gibt es hier Unterschiede zwischen den einzelnen ausgewählten Parametern?
- 2) Hängt das Ausmaß der Veränderung mit der Dosierung zusammen?
- 3) In welchem Ausmaß führt die serologische Toxizität zu einer Reduktion, bzw. zu einem Abbruch der Therapie?
- 4) Wie verhalten sich die Standard-Laborparameter nach Beendigung der Therapie?

## 3. METHODIK

### 3.1. Datensammlung

Die Datensammlung wurde monozentrisch in der Tumorambulanz am Zentrum für Dermatologie und Andrologie (Kommissarischer Leiter: Prof. Dr. P. Mayser) am Universitätsklinikum Gießen durchgeführt. Die erhobenen Daten beziehen sich auf die Therapie mit Roferon A® bei malignem Melanom. Der Therapiebeginn der einzelnen Patienten lag zwischen April 1999 und Oktober 2003. Über Patienten, deren Therapie vor April 1999 oder nach Oktober 2003 begann, wird hier nicht berichtet. Die Patienten wurden im Allgemeinen alle vier Wochen in der Tumorambulanz vorstellig. Im Rahmen jedes Besuches wurden Bögen in einem Case Report Form (CRF) ausgefüllt. Es wurde jedes Mal Blut abgenommen und die folgenden Standard-Laborparameter bestimmt: Leukozytenanzahl, Thrombozytenanzahl, Hämoglobin, Gammaglutamyltransferase, Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (Aspartat-Aminotransferase), Glutamat-Pyruvat-Transaminase (Alanin-Aminotransferase) und Thyreoideastimulierendes Hormon. Die Datenauswertung wurde im Februar 2005 begonnen. Beginnend mit dem Tag der ersten Gabe von Interferon, oder ersatzweise der letzten Blutabnahme vor Beginn, wurden die Werte der oben genannten Laborparameter bei jeder Blutabnahme im Therapiezeitraum dokumentiert. Weiterhin wurden Werte, die 1-3 Monate nach Therapieende bestimmt wurden, aufgenommen.

Jedem dokumentierten Laborwert wurde ein Rang der Common Toxicity Criteria for Adverse Events (CTCAE, CTC) zugeordnet. Die CTC sind eine Skala, die unerwünschte Ereignisse in Grade unterteilt. Diese unerwünschten Ereignisse sind ungünstige und unbeabsichtigte Zeichen, Symptome oder Krankheitsbilder (einschließlich ungewöhnliche Laborergebnisse). Sie sind Darstellungen von spezifischen Ereignissen, die zur medizinischen Dokumentation und in wissenschaftlichen Untersuchungen benutzt werden.

Grad 0	Normbereich
Grad 1	leichte Zeichen
Grad 2	mäßige Zeichen
Grad 3	schwere Zeichen
Grad 4	lebensbedrohliche Zeichen
Grad 5	Tod

Außerdem wurde jedem Laborwert die zu dem entsprechenden Zeitpunkt angewendete Dosierung zugeordnet.

## **Ein- und Ausschlusskriterium**

Das Medikament Roferon A® ist für die adjuvante Therapie des malignen Melanoms zugelassen. Behandelt wurden in der vorliegenden Untersuchung Patienten, bei denen eine Indikation für die Anwendung von  $\alpha$ -IFN gestellt wurde, und bei denen keine Kontraindikationen für die Anwendung dieses Präparates bestanden. Weitere Einschränkungen, z.B. bezüglich des Alters, bestanden nicht. Hierdurch werden die Umstände in der Anwendung des Präparats im klinischen Alltag gut wiedergespiegelt.

Das wichtigste Einschlusskriterium war das Vorliegen eines Melanoms nach Durchführung einer R0-Resektion (d.h. ohne makroskopisch sichtbaren Verbleib von Tumorgewebe im Körper) ohne Nachweis von Metastasen bei der körperlichen Untersuchung und im apparativen Staging. Die Melanome waren im Allgemeinen mindestens 1,5 mm dick, oder es hatte bereits eine lokoregionäre Metastasierung stattgefunden (Hochrisiko-Melanome). Nur in einem Einzelfall wurde ein Patient im Stadium IV eingeschlossen. Die Patienten mussten außerdem eine ausreichend hohe Compliance haben, um die Behandlung selbständig durchführen zu können.

Als Ausschlusskriterium wurde in erster Linie ein Karnofsky-Index von <60% gewertet. Der Karnofsky-Index bewertet drei Größen des Gesundheitsstatus: die Leistungsfähigkeit, die Arbeitsfähigkeit und die Selbstversorgung. Er kann leicht von jedem Arzt erhoben werden im Sinne einer schnellen Bewertung von allgemeinen Funktionen und Überlebenszeit (Buccheri 1996, Mor 1984). Der Karnofsky-Index wird in Prozent angegeben und erlaubt eine Einteilung, die in Tabelle 8 zusammengefasst ist. Weitere Ausschlusskriterien waren nicht kontrollierte bzw. nicht kontrollierbare schwere Infektionen (z.B. HIV, HBV), Depressionen in der Anamnese (Ausnahme: Episoden einer reaktiven Depression, länger als ein Jahr zurückliegend) sowie schwere Herzerkrankungen (z.B. koronare Herzkrankheit, Herzinsuffizienz).

**Tabelle 8: Karnofsky-Index**

Die Einteilung des Karnofsky-Index erfolgt in 10%- Stufen und erlaubt eine schnelle Bewertung allgemeiner Funktionen und Überlebenszeit.

Zustand des Patienten	Karnofsky-Index
Normalzustand, keine Beschwerden, keine manifeste Erkrankung	100%
Normale Leistungsfähigkeit, minimale Krankheitssymptome	90%
Normale Leistungsfähigkeit mit Anstrengung, geringe Krankheitssymptome	80%
Eingeschränkte Leistungsfähigkeit, arbeitsunfähig, kann sich selbst versorgen	70%
Eingeschränkte Leistungsfähigkeit, braucht gelegentlich fremde Hilfe	60%
Eingeschränkte Leistungsfähigkeit, braucht krankenschwägerische und ärztliche Betreuung, nicht dauernd bettlägrig	50%
Patient ist bettlägrig, braucht spezielle Pflege	40%
Patient ist schwerkrank, Krankenhauspflege notwendig	30%
Patient ist schwerkrank, Krankenhauspflege und supportive Maßnahmen erforderlich	20%
Patient ist moribund, Krankheit schreitet rasch fort	10%

**3.2. Bestimmung der Laborwerte**

Im Rahmen jedes Patientenbesuches wurde Blut abgenommen und die folgenden Standard-Laborparameter bestimmt: Leukozytenanzahl, Thrombozytenanzahl, Hämoglobin, Gamma-Glutamyltransferase, Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (Aspartat-Aminotransferase), Glutamat-Pyruvat-Transaminase (Alanin-Aminotransferase) und Thyreoideastimulierendes Hormon. Die Laborparameter wurden im Zentrallabor des Institutes für klinische Chemie und Pathobiochemie (Leiter: Prof. Dr. N. Katz) am Universitätsklinikum Gießen bestimmt.

**Leukozytenanzahl**

Zur Bestimmung dieses Laborparameters wird sogenanntes EDTA-Blut verwendet (EDTA = ethylenediaminetetraacetic acid). Die Äthylendiamintetraessigsäure ist eine organische Säure, die mit Metallionen Chelate bildet. Im Blut geht sie eine Bindung mit Calcium ein und wirkt somit gerinnungshemmend. Die Zählung der Leukozyten erfolgt nach dem Widerstandsmessprinzip, das auch Impedanz-Methode genannt wird. Hierbei müssen zuerst die Erythrozyten mit einem Detergens zerstört werden. Im von Wallace Coulter im Jahr 1948 entwickelten Verfahren stehen zwei Elektrolytlösungen über eine 50 bis 100µm Öffnung in Verbindung. Durch diese Öffnung fließt ein konstanter Strom. Bei der einen Elektrolytlösung

handelt es sich um eine spezifische Menge der erythrozytenfreien Zellsuspension. Passiert eine Zelle die Öffnung wird ein momentaner Anstieg der Impedanz in Form eines elektrischen Impulses gemessen. Dieser Impuls ist gemäß dem Ohmschen Gesetz proportional zum Zellvolumen. Die entstehenden Impulse werden in Kanälen nach Anzahl und Volumen sortiert. Daraus resultieren typische Verteilungskurven, die Histogramme genannt werden (Thomas 2005). Der Referenzbereich der Leukozytenanzahl liegt bei 4.000-11.000/ $\mu\text{l}$ .

### **Thrombozytenanzahl**

Bei der Bestimmung der Thrombozytenanzahl wird ebenfalls EDTA-Blut verwendet. Die Bestimmung erfolgt wie die der Leukozyten nach dem Widerstandsmessprinzip. Der Normbereich liegt bei 140.000-400.000/ $\mu\text{l}$ .

### **Hämoglobin (Hb)**

Die Bestimmung des Hämoglobins erfolgt nach der zyanidfreien SLS-Methode. Sie basiert auf dem Zusatz von Natriumlaurylsulfat (SLS). Über die Reaktion des SLS mit der Erythrozytenmembran und der Oxidation des Eisens entsteht das stabile SLS-Hb. Das gebildete SLS-Hb wird photometrisch bei einer Wellenlänge von 555nm gegen den Reagentienleerwert bestimmt (Oshiro 1982, Hamaguchi 1992). Das bevorzugte Material für diese Methode ist EDTA-Blut. Die Normwerte liegen im Bereich von 14-18 g/dl für Männer und 12-16 g/dl für Frauen.

### **Gamma-Glutamyltransferase ( $\gamma$ GT)**

Für die quantitative Bestimmung von Gamma-Glutamyltransferase wird Humanserum und Humanplasma verwendet. Sie wird auf dem ADVIA® 1650 Chemistry System der Firma Bayer® durchgeführt. Die  $\gamma$ GT-Methode basiert auf dem Verfahren nach Shaw et al (Shaw 1983). Die  $\gamma$ GT katalysiert die Übertragung des Gamma-Glutamylrestes von  $\gamma$ -Glutamyl-3-carboxy-4-nitroanilid (synthetisches Substrat) auf Glycylglycin. Dabei wird 5-Amino-2-nitrobenzoat freigesetzt. Das Absorptionsmaximum dieses freigesetzten Reaktionsproduktes liegt bei etwa 400nm. Die Bildungsrate wird bei 410nm gemessen und ist proportional zur Enzymaktivität im Ansatz. Eine Einheit (U) ist als die Enzymmenge definiert, die unter Testbedingungen für die Bildung von 1  $\mu\text{mol}$  5-Amino-2-nitrobenzoat erforderlich ist. Der Referenzbereich liegt für Männer bei 10-66 U/l und für Frauen bei 5-39 U/l.

### **Glutamat-Oxalacetat-Transaminase, Aspartat-Aminotransferase (GOT, AST)**

Die Methode, mit der die Aspartat-Aminotransferase-Aktivität quantitativ bestimmt wird, beruht auf den Arbeiten von Karmen, die später von Bergmeyer überarbeitet wurden (Schumann 2002). Sie wird ebenfalls auf dem ADVIA® 1650 Chemistry System der Firma Bayer® durchgeführt. Es werden Humanserum und Humanplasma verwendet. Es wird Pyridoxal-5'-Phosphat und später  $\alpha$ -Ketoglutarat zugesetzt, was die Reaktion auslöst. Messgröße ist die NADH-Konzentration. Die Geschwindigkeit der NADH-Abnahme wird bei 340 nm gemessen und ist proportional zur AST-Aktivität. Eine Einheit (U) ist als die Enzymmenge definiert, die unter Testbedingungen für die Bildung von 1  $\mu$ mol NAD pro Minute erforderlich ist. Die Normwerte liegen für Männer bei 10-50 U/l und für Frauen bei 10-35 U/l.

### **Glutamat-Pyruvat-Transaminase, Alanin-Aminotransferase (GPT, ALT)**

Das ADVIA® 1650 Chemistry System der Firma Bayer® wird im Zentrallabor des Universitätsklinikum Gießen auch für die quantitative Bestimmung der Alanin-Aminotransferase-Aktivität verwendet. Es werden ebenfalls Humanserum und Humanplasma verwendet. Die Methode beruht auf den Arbeiten von Wroblewski und LaDue, die später von Bergmeyer überarbeitet wurden (Schumann 2002). Sie entspricht der Methode, die zur Bestimmung der AST-Aktivität eingesetzt wird. Auch hier werden Pyridoxal-5'-Phosphat und  $\alpha$ -Ketoglutarat zugesetzt. Die ALT-Aktivität wird durch die Messung der Abnahmegeschwindigkeit der NADH-Konzentration gemessen. Eine Einheit (U) ist als jene Enzymmenge definiert, die unter Testbedingungen für die Bildung von 1  $\mu$ mol NAD pro Minute erforderlich ist. Der Referenzbereich liegt für Männer bei 10-50 U/l und für Frauen bei 10-35 U/l.

### **Thyreoideastimulierendes Hormon (TSH)**

Für die quantitative Bestimmung des Thyreoideastimulierenden Hormons in Humanserum wird das ADVIA Centaur®-System der Firma Bayer® verwendet. Der TSH-Test ist ein an zwei Stellen ansetzender Lumineszenz-Immunoassay (LIA). Es werden konstante Mengen zweier Antikörper eingesetzt. Der erste Antikörper ist ein monoklonaler Maus-Anti-TSH-Antikörper, markiert mit Acridiniumester. Der zweite Antikörper ist ein polyklonaler Schaf-Anti-TSH-Antikörper, der kovalent an paramagnetische Partikel gebunden ist.

Die entstandenen und vom System gemessenen relativen Lichteinheiten (RLUs) sind der Menge an TSH in der Patientenprobe proportional (ADVIA Centaur® Testanleitung). Die Normbereich liegt bei 0,4-4,0 mU/l.

Bis zum 06. März 2003 um 16 Uhr waren am Uniklinikum Gießen Enzymmessungen bei 25 °C üblich. Diese waren von der DGKC (Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie) standardisiert. Um einen international einheitlichen Standard zu erreichen, wurde nach diesem Zeitpunkt die IFCC-Methode (International Federation of Clinical Chemistry ), die bei 37 °C standardisiert ist, eingeführt. Von dieser Änderung waren die Laborparameter  $\gamma$ GT, GOT und GPT betroffen. Alle vor dem oben genannten Zeitpunkt bestimmten Werte wurden der neuen Methode entsprechend umgerechnet.

### **3.3. Vorgehen bei Nebenwirkungen**

Die im Verlauf der Therapie aufgetretenen Nebenwirkungen erforderten gelegentlich eine Anpassung der Behandlung bzw. den Abbruch der Therapie. In Abhängigkeit von der Schwere der Nebenwirkungen erfolgte die Anpassung über eine Reduktion der Dosis oder eine Unterbrechung mit anschließender Wiederaufnahme der Therapie. Fielen die Leukozytenwerte unter 3.000/ $\mu$ l, wurde die Dosis reduziert; unter 1.000 Leukozyten / $\mu$ l wurde die Therapie unterbrochen. Bei den Thrombozyten lag die Grenze für eine Reduktion bei 30.000/ $\mu$ l bzw. bei 10.000/ $\mu$ l für eine Unterbrechung. Eine Unterbrechung aufgrund der Hämoglobinwerte erfolgte, wenn die Werte nach Reduktion der Dosis unter 2/3 des Ausgangswertes fielen. Transaminasenwerte über 100 U/l führten zur Reduktion, über 150 U/l zur Unterbrechung. Im Falle einer Abweichung der TSH-Werte vom Normbereich erfolgte eine Vorstellung der Patienten in der Klinik für Nuklearmedizin mit anschließender Einstellung der Schilddrüsenmedikation.

Die Dosisreduktionen wurden stufenweise durchgeführt. Zunächst wurde die Gabe von 9 Mio IE auf 6 Mio IE reduziert. Bei Fortbestehen der Beschwerden wurde anschließend von 6 Mio IE auf 3 Mio IE reduziert. In Ausnahmefällen erfolgte die Reduktion auf eine Gabe von 4,5 Mio IE. Trat trotz wiederholter Dosisreduktion noch keine Besserung der Nebenwirkungen ein, wurde die Therapie unterbrochen. Die Gabe der Medikation wurde eingestellt und wöchentliche Laborkontrollen wurden durchgeführt. Falls keine sehr schwerwiegenden Nebenwirkungen aufgetreten waren, wurde die Therapie nach Normalisierung der Laborwerte mit einer niedrigen Dosierung wieder aufgenommen.

War für die Unterbrechung nicht das Interferon verantwortlich (z.B. Beinbruch beim Skifahren mit Unterbrechung während der Behandlung der Fraktur) oder wurden Beschwerden durch Sekundärerkrankungen durch das Interferon verschlimmert (z.B. bei grippalem Infekt), führten die Patienten die Therapie nach der Unterbrechung mit der zuletzt verwendeten Dosis fort.

War die Unterbrechung durch mittelschwere IFN-Nebenwirkungen verursacht, wurde die Gabe der Medikation mit um eine Stufe reduzierter Dosis weitergeführt. In diesem Fall erfolgte vier Wochen lang eine wöchentliche Laborkontrolle.

### **3.4. Statistische Auswertung**

#### **Deskriptive Statistik**

Die Statistische Auswertung erfolgte am Institut für Medizinische Informatik in Zusammenarbeit mit Frau Mann von der Arbeitsgruppe Medizinische Statistik (Leiter: Dr. R.-H. Bödeker). Grundsätzlich erfolgte die statistische Analyse in explorativer Weise.

Die Datenaufnahme erfolgte mit dem Programm Microsoft Excel (Version 11.0), die Deskription und statistische Analyse erfolgte mit dem Programmpaket SAS (Version 9.13).

Zunächst wurden die Daten auf Plausibilität überprüft.

Dann wurde eine deskriptive Statistik berechnet. Dabei wurden metrische Daten mit Hilfe der gängigen Lage- und Streuungsparameter beschrieben. Gelistet wurden Mittelwert und Standardabweichung bzw. Median und das zugehörige Interquartilintervall (Interquartile Range, IQR).

Nach Überprüfung der Normalverteilung wurden Verläufe der wesentlichen Laborparameter mit Hilfe von Box-and-Whisker-Plots dargestellt, um einen Eindruck vom zeitlichen Verlauf, insbesondere auch in Bezug auf das Vorliegen von Ausreißern zu bestimmten Zeitpunkten, darzustellen.

Es wurden die ersten 8 Zeitpunkte ausgewählt, weil aufgrund des Stichprobenumfangs dieser Zeitpunkte eine valide Aussage für die Komplettverläufe getroffen werden kann. Diese Zeitpunkte entsprechen den ersten 8 Monaten im Therapieverlauf. Der Zeitpunkt 9 entspricht der Blutabnahme nach Therapieende.

Zwei Patienten führten zwei Zyklen der Behandlung durch. Da diese zwei Patienten keine unabhängigen Stichproben darstellen, wurden beide Zyklen im Rahmen der Verlaufsbeschreibung nicht berücksichtigt.

Ordinale Daten wurden mit Hilfe von Kontingenztafeln beschrieben. Es wurden absolute und relative Häufigkeiten angegeben. Zur Überprüfung möglicher Zusammenhänge zwischen CTC-Graden und Dosis der Therapie wurden zu den einzelnen Zeitpunkten Spearman's-Rangkorrelationskoeffizienten berechnet.



## 4. ERGEBNISSE

### 4.1. Patientenzahlen

Seit Beginn der Untersuchung im April 1999 bis zum Ende im Oktober 2003 wurde bei 93 Patienten mit malignem Melanom eine Behandlung mit Roferon A® begonnen. Zwei Patienten führten zwei Zyklen der Behandlung durch. Somit ergeben sich insgesamt 95 Zyklen. Von diesen 95 Zyklen waren zum Zeitpunkt der Datenauswertung 77 bereits beendet, 18 Zyklen wurden weitergeführt. Von den bereits abgeschlossenen 77 Zyklen wurden 44 nach einem Therapiezeitraum von bis zu einem Jahr beendet. Bei 21 dauerte die Therapie länger als ein Jahr, aber nicht länger als zwei Jahre. 11 Zyklen wurden länger als zwei Jahre bis maximal drei Jahre durchgeführt. 1 Zyklus dauerte länger als drei Jahre. Von den 18 Zyklen, welche zum Zeitpunkt der Auswertung fortgesetzt wurden, dauerten 10 länger als ein Jahr bis zwei Jahre, und 2 befanden sich im Therapiezeitraum von mehr als zwei Jahren und weniger als drei Jahren. 6 Zyklen hatten die Dauer von 3 Jahren überschritten (siehe Tabelle 9).

Die mittlere Dauer der Therapie unter den 77 bereits abgeschlossenen Zyklen betrug 13,1 Monate (Median: 11,5 Monate). Insgesamt wurden 1000 Monate dokumentiert. Bei Betrachtung aller 95 Zyklen beträgt die mittlere Behandlungsdauer 16 Monate mit einer Standardabweichung von 12 Monaten (Median: 14 Monate, Interquartilintervall: 6 bis 23 Monate) bei insgesamt 1506 dokumentierten Monaten.

**Tabelle 9: Behandlungszyklen und Therapiedauer**

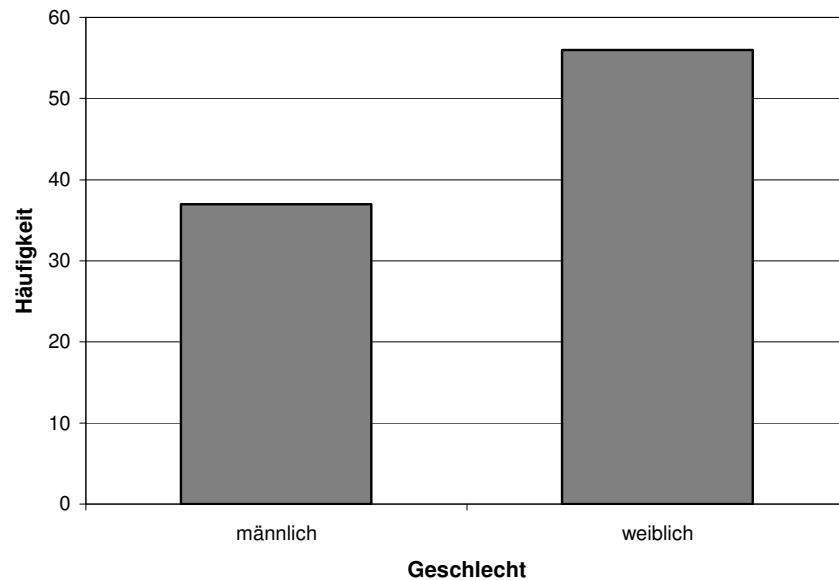
Die Anzahl der Behandlungszyklen sind in absoluten und relativen Häufigkeiten aufgeführt und der jeweiligen Therapiedauer zugeordnet.

	<b>abgeschlossene Zyklen</b> (Anzahl / %)	<b>weitergeführte Zyklen</b> (Anzahl / %)
Therapie < 1 Jahr	44 (46,3)	-
Therapie > 1 Jahr bis 2 Jahre	21 (22,1)	10 (10,5)
Therapie > 2 Jahre bis 3 Jahre	11 (11,6)	2 (2,1)
Therapie > 3 Jahre	1 (1,1)	6 (6,3)
<b>Total</b>	77 (81,1)	18 (18,9)
	95 (100)	

Unter den 93 Patienten, bei denen die Therapie begonnen wurde, sind 56 Frauen (60%) und 37 Männer (40%). Diese Zahlen sind im Diagramm 2 dargestellt und entsprechen in etwa der Verteilung des Melanoms unter den Geschlechtern, die auch im zentralen Europa beobachtet wurde.

### Diagramm 2: Geschlechterverteilung der Patienten

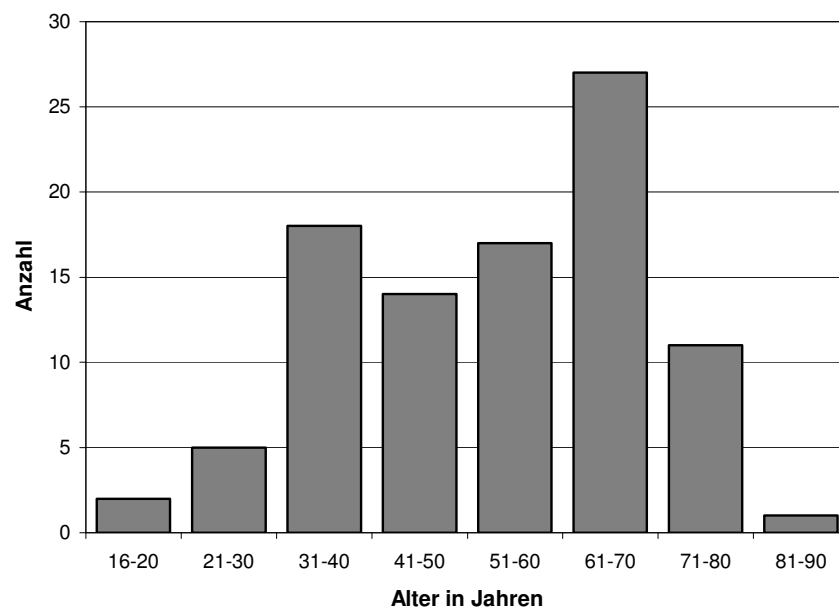
In absoluter Häufigkeit ist die Verteilung der Männer und Frauen unter den Patienten dargestellt.



Das Alter der Patienten zu Beginn der Therapie betrug im Mittel 53,2 Jahre mit einer Standardabweichung von 15,7 Jahren. Der Medianwert betrug 55 Jahre mit einem Interquartilsintervall von 40 bis 66 Jahren. Keiner der Patienten war jünger als 16 Jahre oder älter als 83 Jahre (siehe Diagramm 3).

### Diagramm 3: Altersverteilung der Patienten

Der dargestellte Altersintervall, dem die Patienten zugeordnet werden, beträgt 10 Jahre.



Alle Patienten wurden mit Roferon A® behandelt. Im Rahmen der 95 Behandlungszyklen wurden Fertigspritzen zur subkutanen Applikation der Medikation verwendet. Die Patienten verabreichten sich das Medikament initial drei oder fünf mal pro Woche (siehe Tabelle 11). In der Regel wurde es montags, mittwochs und freitags (bzw. montags bis freitags) am Abend appliziert. In den ersten Jahren des beschriebenen Zeitraumes wurden die Patienten nach Plan möglichst 12 Monate behandelt. Im September 2001 wurde der erste Patient nach dem „Mainzer Schema“ nach Prof. A. Enk behandelt. Dieses Protokoll war ab November 2001 das Standardschema, nach dem fast alle Patienten behandelt wurden (siehe Tabelle 10). Dabei werden in den ersten vier Wochen 5x/Woche je 9 Mio IE verabreicht. Danach wird auf eine Frequenz von 3x/Woche je 9 Mio IE umgestellt. Per Protokoll soll dann die nächste Reduktion im Monat 25 erfolgen; es wird auf eine Gabe von 3x/Woche je 4,5 Mio IE umgestellt. Eine weitere Reduktion erfolgt dann im Monat 37, der Patient erhält dann 3x/Woche je 3 Mio IE für eine Dauer von zwei Jahren.

**Tabelle 10: Mainzer Schema**  
Standardschema ab November 2001

<b>Zeitintervall</b>	<b>Dosis</b>
Woche 1-4	9 Mio IE 5x / Woche
Monat 2-24	9 Mio IE 3x / Woche
Monat 25-36	4,5 Mio IE 3x / Woche
Monat 37-60	3 Mio IE 3x / Woche

**Tabelle 11: Häufigkeit der Anfangsdosierung**  
Die Anfangsdosierungen werden in Millionen Internationale Einheiten (Mio IE) angegeben.

<b>Anfangsdosis</b>	<b>Häufigkeit Anzahl (%)</b>
9 Mio IE 5x / Woche	29 (30,5)
9 Mio IE 3x / Woche	59 (62,1)
6 Mio IE 3x / Woche	2 (2,1)
3 Mio IE 3x / Woche	5 (5,3)
Total	95 (100)

In der Gruppe der 93 Patienten (95 Zyklen) waren verschieden Tumorstadien vertreten. Alle Patienten hatten ein malignes Melanom mit hohem Metastasierungsrisiko. Bei allen Patienten ist zu Beginn der Therapie bereits ein Primärtumor entfernt worden. 46,3% der Erkrankten hatten bereits einen Lymphknotenbefall. Es ist nur ein Patient mit einer bekannten Fernmetastasierung vertreten. In der folgenden Tabellen 12, 13 und 14 sind die Tumorstadien mit ihrer Häufigkeit aufgeführt. Dabei wurde die aktualisierte TNM-Klassifikation, die im Jahr 2002 gemeinsam von der Union Internationale Contre Cancer (UICC) und vom American Joint Committee on Cancer (AJCC) verabschiedet wurde, verwendet. Vor dem Jahr 2002 eingeschlossene Patienten wurden reklassifiziert.

**Tabelle 12: TNM- Klassifikation zu Beginn der Therapie**

In einer Gesamtübersicht ist die absolute Häufigkeit der TNM- Klassifikationen zu Beginn des Therapiezyklus aufgeführt.

TNM-Klassifikation	Anzahl
pTx N0 M0	2
pT1a N0 M0	1
pT1a pN0 M0	1
pT1b pN0 M0	1
pT2a N0 M0	6
pT2a pN0 M0	12
pT2b pN0 M0	4
pT3a N0 M0	4
pT3a pN0 M0	11
pT3b pN0 M0	4
pT4a pN0 M0	2
pT4b N0 M0	1
pT4b pN0 M0	1
pT2a pN1a M0	3
pT3a pN1a M0	3
pT4a pN1a M0	1
pT4b pN1a M0	1
Tx pN1b M0	1
pT1a pN1b M0	1
pT2b pN1b M0	1
pT3a pN1b M0	1
pT3b pN1b M0	1
pT4b pN1b M0	1

TNM-Klassifikation	Anzahl
pT3a pN2a M0	1
pT3b pN2a M0	1
pT1a pN2b M0	1
pT3b pN2b M0	1
pT4b pN2b M0	3
Tx pN2c M0	2
pT1a pN2c M0	4
pT2a pN2c M0	3
pT2b pN2c M0	1
pT3a pN2c M0	3
pT3b pN2c M0	3
Tx pN3 M0	1
pTx pN3 M0	1
pT1a pN3 M0	3
pT2b pN3 M0	1
pT4b pN3 M0	1
pT2b pN2c pM1b	1
Total	95

**Tabelle 13: TNM- Klassifikation zu Beginn der Therapie - Zusammenfassung**

Die Angaben in der Tabelle 11 sind hier zusammengefasst und in relativer Häufigkeit angegeben.

<b>TNM-Klassifikation</b>	<b>Häufigkeit Anzahl (%)</b>
(alleT) N0 M0	50 (52,6)
(alle Tx) N0 M0	2 (2,1)
(alle T1) N0 M0	3 (3,2)
(alleT2) N0 M0	22 (23,1)
(alleT3) N0 M0	19 (20)
(alleT4) N0 M0	4 (4,2)
(alle T) (alle N1-3) M0	44 (46,3)
(alle T) (alle N1) M0	14 (14,7)
(alle T) (alle N2) M0	23 (24,2)
(alle T) (alle N3) M0	7 (7,4)
(alle T) (alle N1-3) (alle M1)	1 (1,1)
Total	95 (100)

**Tabelle 14: Stadien zu Beginn der Therapie**

Die Stadieneinteilung wurde ebenfalls nach der Empfehlung der AJCC 2002 gewählt. N.k. = nicht klassifizierbar

<b>Stadium</b>	<b>Häufigkeit Anzahl (%)</b>
I A	2 (2,1)
I B	19 (20)
alle I	21 (22,1)
II A	19 (20)
II B	6 (6,3)
II C	2 (2,1)
alle II	27 (28,4)
III A	9 (9,5)
III B	23 (24,2)
III C	12 (12,6)
alle III	44 (46,3)
IV	1 (1,1)
n.k.	2 (2,1)
Summe	95 (100)

## **4.2. Verlauf der Standard-Laborparameter während der Therapie**

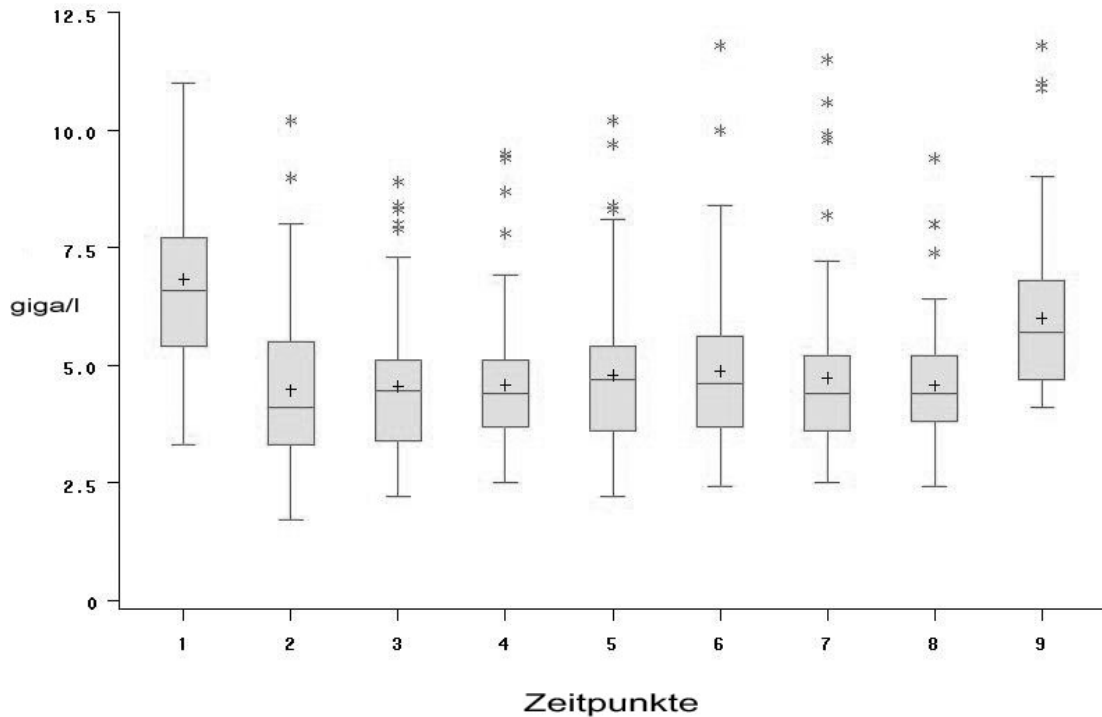
### **Leukozyten**

Das Diagramm 8 und die anschließende deskriptive Statistik in tabellarischer Form zeigen den Verlauf der Leukozytenwerte aller Patienten während der ersten 8 Monate der Therapie. Der Zeitpunkt 1 entspricht der Blutabnahme vor Beginn der Therapie, der Zeitpunkt 9 entspricht der Blutabnahme nach Therapieende. Der Mittelwert vor Beginn der Therapie betrug  $6,8 \pm 1,7$  giga/l (Median 6,6, IQR 5,4 bis 7,7) und fiel im Verlauf auf  $4,5 \pm 1,5$  (Median 4,5, IQR 2,2 bis 5,1). Nach Beendigung der Therapie stieg der Mittelwert wieder auf einen Wert von  $6,0 \pm 1,7$  giga/l (Median 5,7, IQR 4,1 bis 6,8).

Die Einteilung entsprechend der CTC-Grade und die Häufigkeit zu den bereits beschriebenen Zeitpunkten wird im Diagramm 9 und der dazugehörigen deskriptiven Statistik dargestellt. Der Grad 0 überwog jeweils vor Beginn und nach dem Ende der Therapie mit 88 Fällen (97,8%) bzw. 69 Fällen (100%). Der niedrigste Wert fand sich zum Zeitpunkt 2 mit 47 Patienten (51,6%). Entsprechend erreichten die Patienten mit einem Grad 1 und Grad 2 zu diesem Zeitpunkt das Maximum mit 32 (35,2%) und 11 Fällen (12,1%). Bei einem Patient (1,1%) wurde zum Zeitpunkt 2 ein CTC-Grad 3 beobachtet.

### Diagramm 8: Verlauf der Leukozytenwerte

Die Box-and-Whisker-Plots geben den Verlauf der Leukozytenwerte graphisch wieder. Die Ausreißer sind jeweils durch ein „\*“ gekennzeichnet., das „+“ markiert den Mittelwert. Die Angaben in der folgenden Tabelle erfolgen als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung und Median mit Interquartilintervall

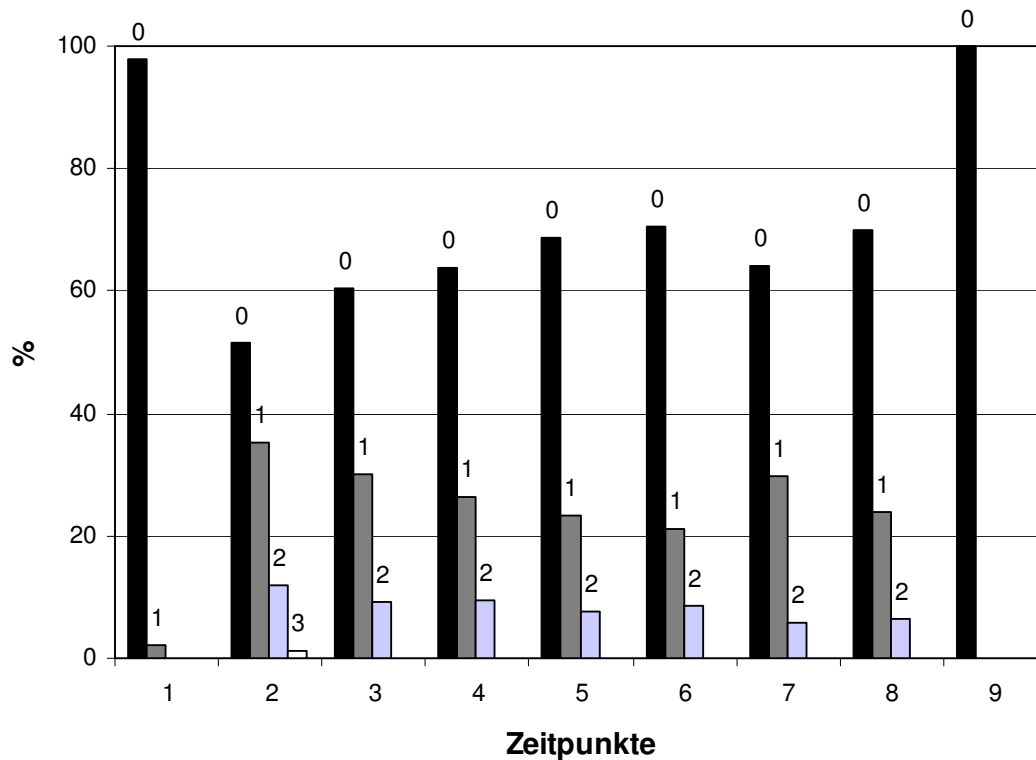


Zeitpunkt	Gruppengröße	Mittelwert	Standardabweichung	Median	Interquartilintervall
1	90	6,8	1,7	6,6	5,4 bis 7,7
2	91	4,5	1,7	4,1	3,3 bis 5,5
3	86	4,5	1,5	4,5	2,2 bis 5,1
4	83	4,6	1,5	4,4	2,5 bis 5,1
5	77	4,8	1,6	4,7	2,2 bis 5,4
6	71	4,9	1,7	4,6	2,4 bis 5,6
7	67	4,7	1,8	4,4	2,5 bis 5,2
8	63	4,6	1,3	4,4	2,4 bis 5,2
9	69	6,0	1,7	5,7	4,1 bis 6,8

Der Zeitpunkt 1 entspricht der Blutabnahme am Tag der ersten Gabe von Interferon, oder ersatzweise der ersten Blutabnahme vor Beginn. Die Zeitpunkte 2-8 stellen die im Therapieverlauf durchgeführten Blutabnahmen dar. Sie erfolgten im Allgemeinen im Abstand von vier Wochen. Der Zeitpunkt 9 entspricht der Blutabnahme nach Therapieende.

**Diagramm 9: CTC-Grade der Leukozytenwerte**

Als Säulendiagramm sind die relativen Häufigkeiten der CTC-Grade während der Therapie dargestellt. Im Anschluss werden absolute und relative Häufigkeiten tabellarisch wiedergegeben.



Zeitpunkt	Grad [Anzahl (%)]				Total
	0	1	2	3	
1	88 (97,8)	2 (2,2)	0	0	90 (100)
2	47 (51,6)	32 (35,2)	11 (12,1)	1 (1,1)	91 (100)
3	52 (60,5)	26 (30,2)	8 (9,3)	0	86 (100)
4	53 (63,9)	22 (26,5)	8 (9,6)	0	83 (100)
5	53 (68,8)	18 (23,4)	6 (7,8)	0	77 (100)
6	50 (70,4)	15 (21,1)	6 (8,5)	0	71 (100)
7	43 (64,2)	20 (29,9)	4 (5,9)	0	67 (100)
8	44 (69,8)	15 (23,8)	4 (6,4)	0	63 (100)
9	69 (100)	0	0	0	69 (100)

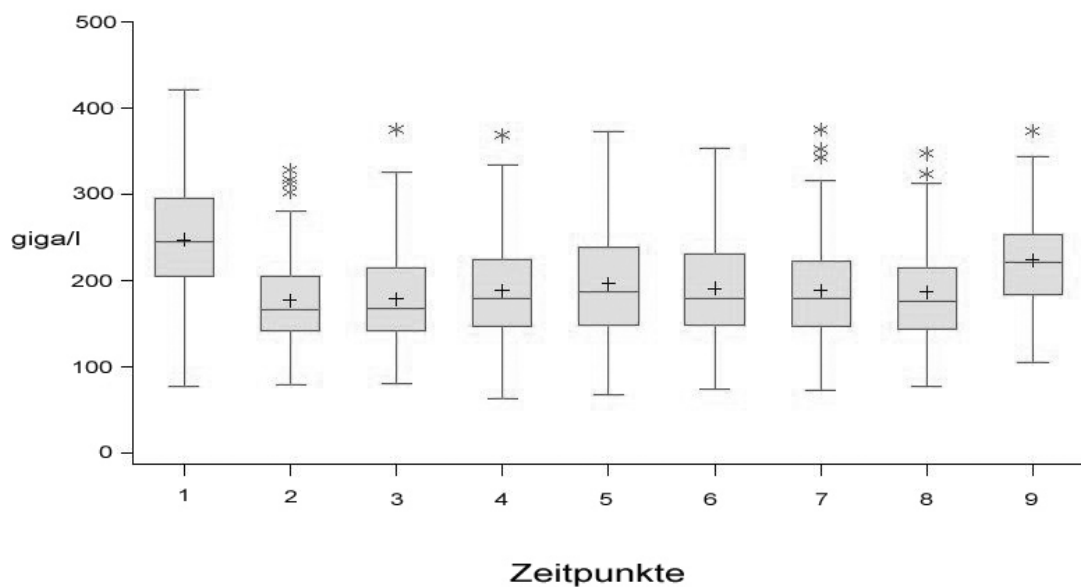


## Thrombozyten

Der Mittelwert der Thrombozytenwerte zum Zeitpunkt 1 betrug  $248 \pm 63$  giga/l (Median 246, IQR 205 bis 296). Der niedrigste Mittelwert wurde ein Monat nach Therapiebeginn mit  $177 \pm 51$  giga/l (Median 167, IQR 142 bis 205) beobachtet. Im weiteren Verlauf stieg er weiter an und erreichte nach dem Ende der Therapie einen Wert von  $224 \pm 58$  (Median 222, IQR 184 bis 254).

### Diagramm 10: Verlauf der Thrombozytenwerte

Dargestellt ist der zeitliche Verlauf der Thrombozytenwerte als Box-and-Whisker-Plot. Die Sterne (\*) markieren Außenseiter, das + steht für den Mittelwert. Die Werte werden anschließend tabellarisch als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung und Median mit Interquartilsintervall.

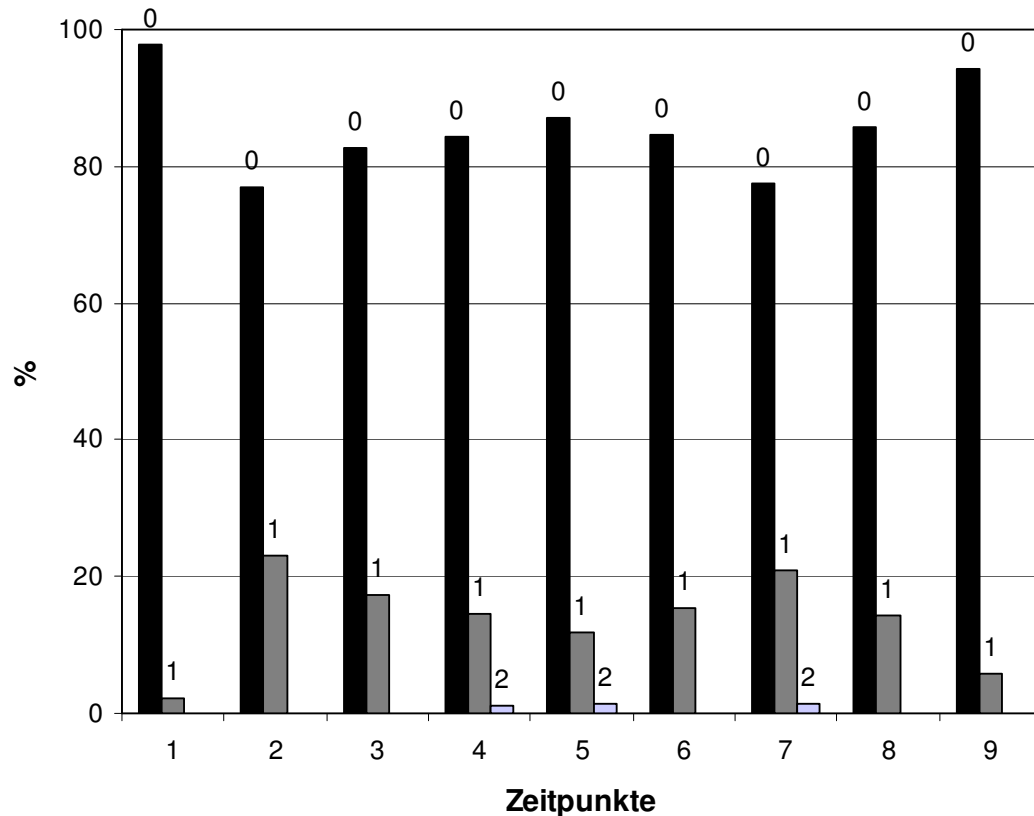


Zeitpunkt	Gruppengröße	Mittelwert	Standardabweichung	Median	Interquartilintervall
1	90	248	63	246	205 bis 296
2	91	177	51	167	142 bis 205
3	86	179	54	168	142 bis 216
4	83	188	59	179	147 bis 225
5	77	196	65	187	149 bis 240
6	71	191	61	180	149 bis 231
7	67	189	66	179	147 bis 223
8	63	187	60	177	145 bis 216
9	69	224	58	222	184 bis 254

Vor Beginn der Therapie wiesen 88 Patienten (97,8%) einen CTC-Grad 0 und ein Patient (2,2%) einen Grad 1 auf. Eine Anhäufung des Grades 1 wurde zum Zeitpunkt 2 mit 21 Fällen (23,1%) beobachtet. Gleichzeitig wurden bei 70 Patienten (76,9%) Werte im Normbereich dokumentiert. Der CTC-Grad 2 lag bei jeweils einem Patienten zu den Zeitpunkten 4, 5 und 7 vor.

#### Diagramm 11: CTC-Grade der Thrombozytenwerte

Die CTC-Grade, die während der Therapie auftraten, sind graphisch und tabellarisch dargestellt. Die Angaben erfolgen als relative und absolute Häufigkeit.



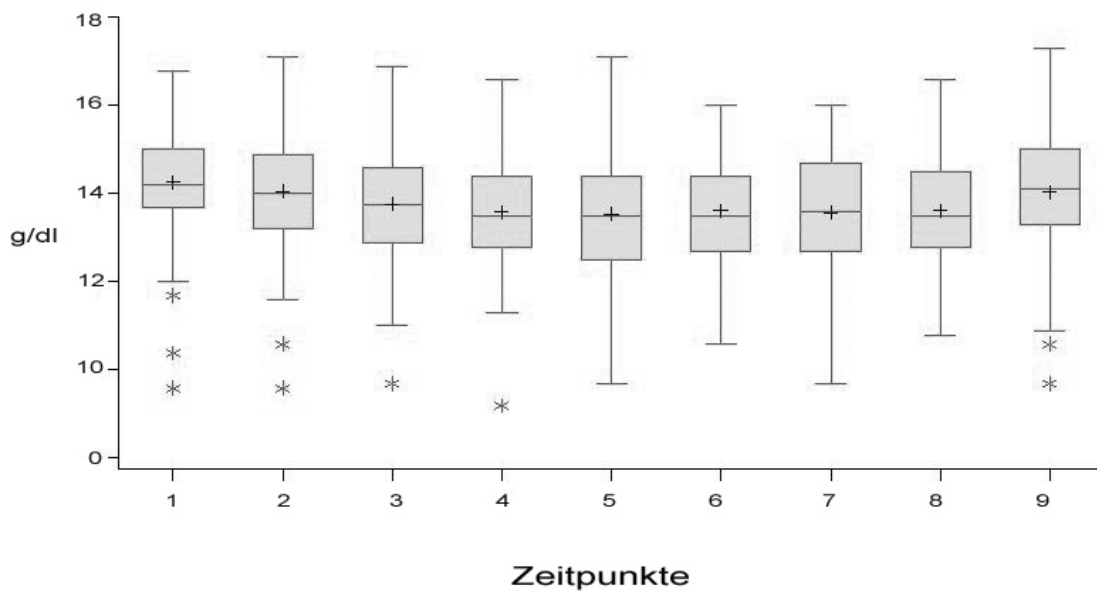
Zeitpunkt	Grad [Anzahl (%)]				Total
	0	1	2	3	
1	88 (97,8)	2 (2,2)	0	0	90 (100)
2	70 (76,9)	21 (23,1)	0	0	91 (100)
3	71 (82,6)	15 (17,4)	0	0	86 (100)
4	70 (84,3)	12 (14,5)	1 (1,2)	0	83 (100)
5	67 (87,0)	9 (11,7)	1 (1,3)	0	77 (100)
6	60 (84,5)	11 (15,5)	0	0	71 (100)
7	52 (77,6)	14 (20,9)	1 (1,5)	0	67 (100)
8	54 (85,7)	9 (14,3)	0	0	63 (100)
9	65 (94,2)	4 (5,8)	0	0	69 (100)

## Hämoglobin

Die im Diagramm 12 dargestellten Hämoglobinwerte betrugen vor Beginn der Therapie im Mittel  $14,3 \pm 1,3$  g/dl (Median 14,2, IQR 13,7 bis 15,0) und nach Ende der Therapie  $14,0 \pm 1,4$  g/dl (Median 14,1, IQR 13,3 bis 15,0). Sie nahmen im Verlauf der Therapie bis auf  $13,5 \pm 1,4$  g/dl (Median 13,5, IQR 12,5 bis 14,4) leicht ab.

### Diagramm 12: Verlauf der Hämoglobinwerte

Box-and-Whisker-Plots zum Verlauf der Hämoglobinwerte, deren Ausreißer wiederum als Sterne (\*) und die Mittelwerte als + gekennzeichnet sind. Die deskriptive Statistik erfolgt tabellarisch als Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung und Median mit Interquartilsintervall.

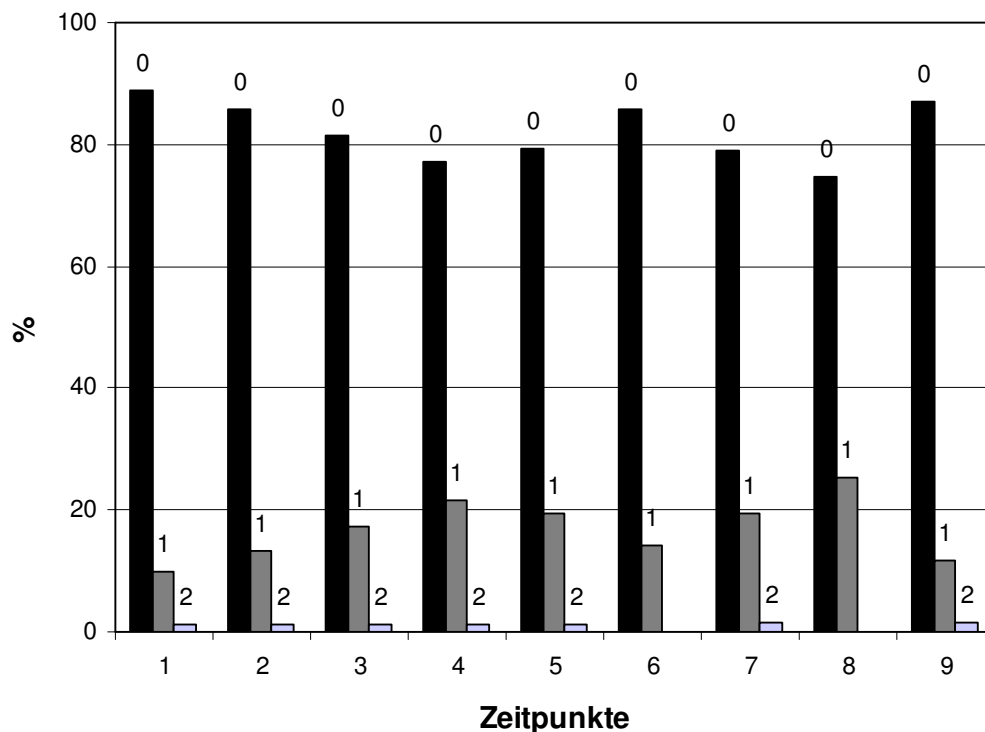


Zeitpunkt	Gruppengröße	Mittelwert	Standardabweichung	Median	Interquartilintervall
1	90	14,3	1,3	14,2	13,7 bis 15,0
2	91	14,1	1,3	14,0	13,2 bis 14,9
3	86	13,8	1,3	13,8	12,9 bis 14,6
4	83	13,6	1,3	13,5	12,8 bis 14,4
5	77	13,5	1,4	13,5	12,5 bis 14,4
6	71	13,6	1,2	13,5	12,7 bis 14,4
7	67	13,6	1,3	13,6	12,7 bis 14,7
8	63	13,6	1,2	13,5	12,8 bis 14,5
9	69	14,0	1,4	14,1	13,3 bis 15,0

Der CTC-Grad 0 dominierte mit 80 Fällen (88,9%) zum Zeitpunkt 1. Acht Monate nach Beginn der Therapie zeigte sich der höchste Wert für den CTC-Grad 1 mit 16 Patienten (25,4%). Bei 47 Patienten (74,6%) wurde zum Zeitpunkt 8 ein Grad 0 festgestellt. Mit Ausnahme der Zeitpunkte 6 und 8 wurde jeweils immer bei einem Patienten ein Grad 2 beobachtet. Zum Ende der Therapie stieg die Anzahl der Patienten im Normbereich wieder auf 60 (87,0%) an.

### Diagramm 13: CTC-Grade der Hämoglobinwerte

Im Verlauf der Therapie traten die CTC-Grade 0 bis 2 auf. Graphisch dargestellt ist deren prozentuale Verteilung. Im Anschluss werden die absoluten Häufigkeiten zusätzlich in tabellarischer Form angegeben.



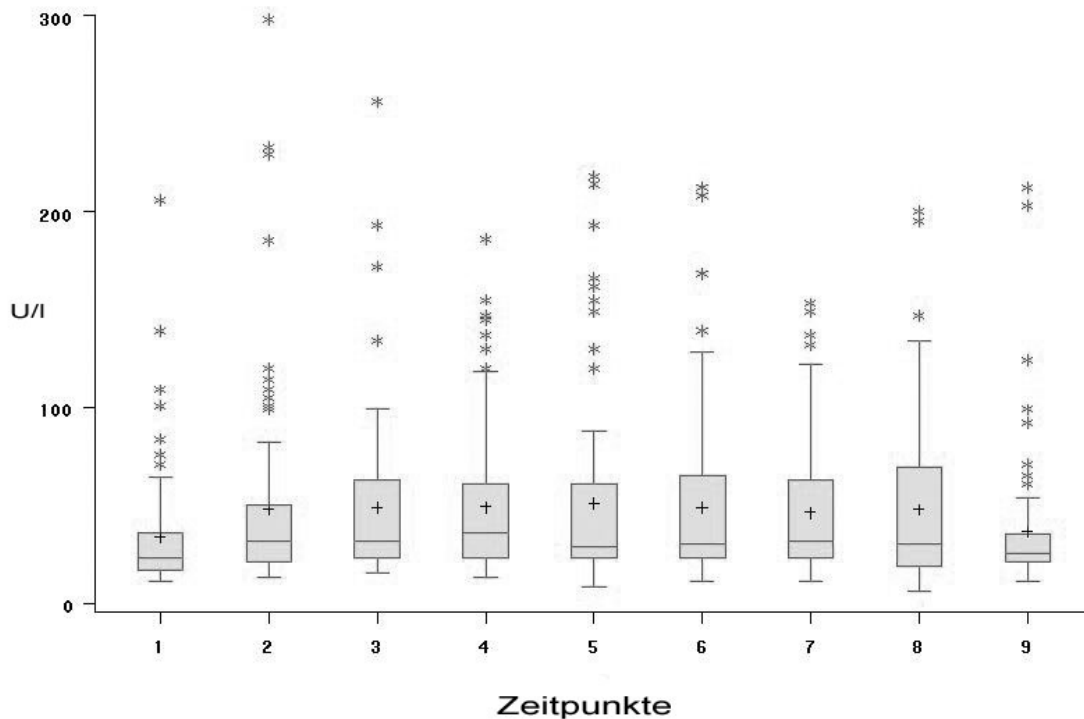
Zeitpunkt	Grad [Anzahl (%)]				Total
	0	1	2	3	
1	80 (88,9)	9 (10,0)	1 (1,1)	0	90 (100)
2	78 (85,7)	12 (13,2)	1 (1,1)	0	91 (100)
3	70 (81,4)	15 (17,4)	1 (1,2)	0	86 (100)
4	64 (77,1)	18 (21,7)	1 (1,2)	0	83 (100)
5	61 (79,2)	15 (19,5)	1 (1,3)	0	77 (100)
6	61 (85,9)	10 (14,1)	0	0	71 (100)
7	53 (79,1)	13 (19,4)	1 (1,5)	0	67 (100)
8	47 (74,6)	16 (25,4)	0	0	63 (100)
9	60 (87,0)	8 (11,6)	1 (1,4)	0	69 (100)

## Gamma-Glutamyltransferase (γGT)

Vor Beginn der Therapie lagen die γGT-Werte im Mittel bei  $34 \pm 30$  U/l (Median 23, IQR 17 bis 36). Sie stiegen bis auf den höchsten Mittelwert von  $51 \pm 48$  (Median 29, IQR 23 bis 61) zum Zeitpunkt 5 und fielen nach der Therapie wieder auf  $35 \pm 36$  (Median 25, IQR 21 bis 35).

### Diagramm 14: Verlauf der γGT-Werte

Die Schwankung und Ausreißer (\*) der γGT-Werte während der ersten acht Therapiemonate stellen die folgenden Box-and-Whisker-Plots dar. Alle numerischen Angaben erfolgen als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung und Median mit Interquartilsintervall.

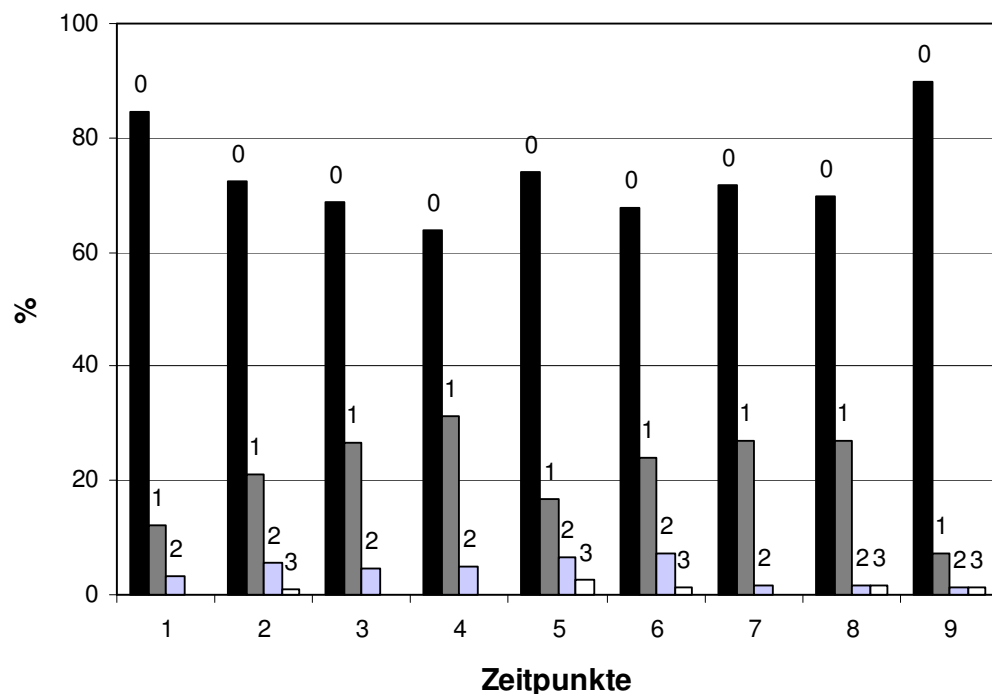


Zeitpunkt	Gruppengröße	Mittelwert	Standardabweichung	Median	Interquartilintervall
1	90	34	30	23	17 bis 36
2	91	48	48	32	21 bis 50
3	86	49	41	32	23 bis 63
4	83	49	38	36	23 bis 61
5	77	51	48	29	23 bis 61
6	71	49	44	30	23 bis 65
7	67	46	35	32	23 bis 63
8	63	48	42	30	19 bis 69
9	69	35	36	25	21 bis 35

Mit einer Anzahl von 76 (84,5%) zum Zeitpunkt 1 und mit einer Anzahl von 62 (89,9%) zum Zeitpunkt 9 fanden sich  $\gamma$ GT-Werte im Normbereich (CTC-Grad 0). Die meisten CTC-Grade 1 traten zum Zeitpunkt 4 mit 26 (31,3%) auf. Eine Anhäufung des Grades 2 zeigte sich zum Zeitpunkt 6 mit 5 Fällen (7,1%). Der Grad 3 trat zwei mal (2,6%) nach 5 Wochen Therapie auf. Nach dem Therapieende fanden sich noch 5 Patienten mit Grad 1 (7,3%), ein Patient mit Grad 2 (1,4%) und ein Patient mit Grad 3 (1,4%).

**Diagramm 15: CTC-Grade der  $\gamma$ GT-Werte**

Das Säulendiagramm gibt das Auftreten der verschiedenen CTC-Grade graphisch wieder. Die anschließenden Angaben erfolgen als absolute und relative Häufigkeiten.



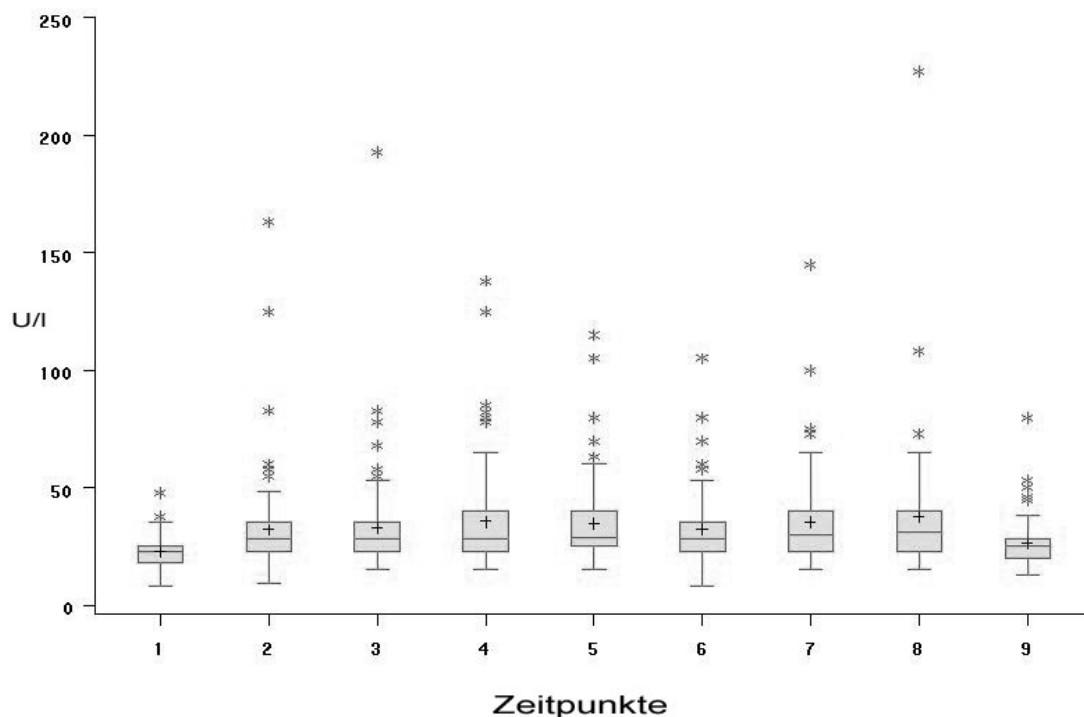
Zeitpunkt	Grad [Anzahl (%)]				
	0	1	2	3	Total
1	76 (84,5)	11 (12,2)	3 (3,3)	0	90 (100)
2	66 (72,5)	19 (20,9)	5 (5,5)	1 (1,1)	91 (100)
3	59 (68,6)	23 (26,7)	4 (4,7)	0	86 (100)
4	53 (63,9)	26 (31,3)	4 (4,8)	0	83 (100)
5	57 (74,0)	13 (16,9)	5 (6,5)	2 (2,6)	77 (100)
6	48 (67,6)	17 (23,9)	5 (7,1)	1 (1,4)	71 (100)
7	48 (71,6)	18 (26,9)	1 (1,5)	0	67 (100)
8	44 (69,8)	17 (27,0)	1 (1,6)	1 (1,6)	63 (100)
9	62 (89,9)	5 (7,3)	1 (1,4)	1 (1,4)	69 (100)

## Glutamat-Oxalacetat-Transaminase=Aspartat-Aminotransferase (GOT, AST)

Der Mittelwert zum Zeitpunkt 1 lag bei  $23 \pm 7$  U/l (Median 23, IQR 18 bis 25). Wie das Diagramm zeigt, fand sich der höchste Mittelwert zum Zeitpunkt 8 bei  $38 \pm 30$  U/l (Median 31, IQR 23 bis 40). Nach dem Ende der Therapie fiel er wieder auf einen Wert von  $27 \pm 11$  U/l (Median 25, IQR 20 bis 28).

### Diagramm 16: Verlauf der GOT-Werte

Die Box-and-Whisker-Plots zeigen den Verlauf der GOT-Werte und deren Ausreißer (\*) über die ersten Therapiemonate hinweg. Deskriptive Angaben erfolgen als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung und Median mit Interquartilsintervall.

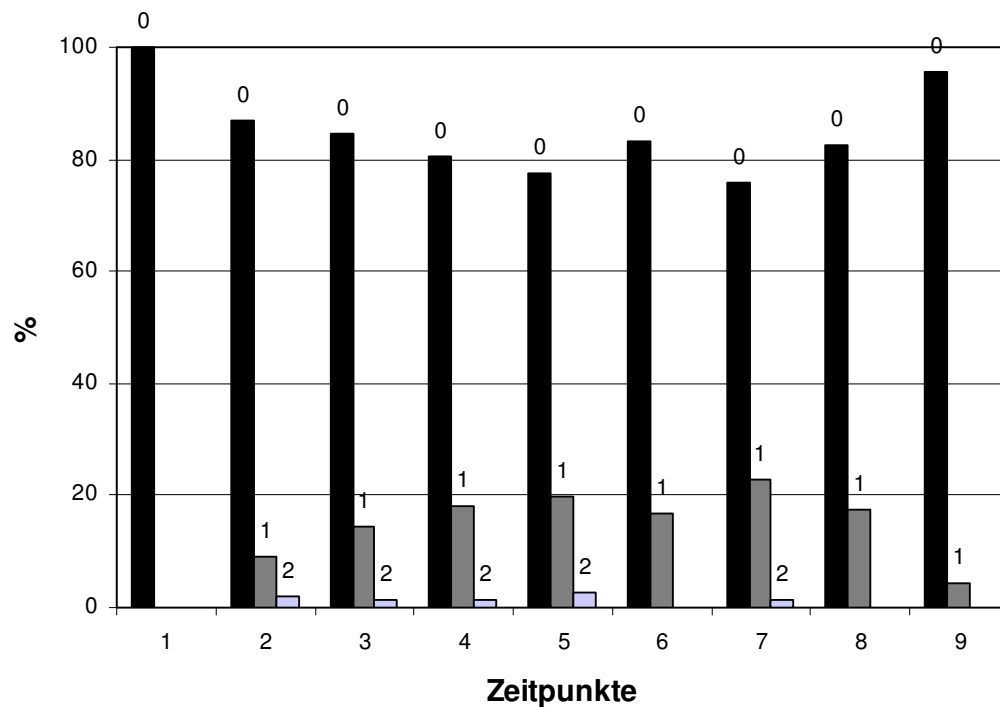


Zeitpunkt	Gruppengröße	Mittelwert	Standardabweichung	Median	Interquartilsintervall
1	90	23	7	23	18 bis 25
2	91	32	20	28	23 bis 35
3	84	33	22	28	23 bis 35
4	83	36	22	28	23 bis 40
5	76	35	18	29	25 bis 40
6	71	32	16	28	23 bis 35
7	66	35	21	30	23 bis 40
8	63	38	30	31	23 bis 40
9	69	27	11	25	20 bis 28

In allen 90 Fällen (100%) befanden sich die GOT-CTC-Grade zu Beginn der Therapie im Normbereich. Die Häufigkeit der CTC-Grade 1 nahm in Verlauf der Therapie bis auf einen Höchstwert von 15 Fällen (22,7%) zu und nahm nach Therapieende wieder bis auf 3 Fälle (4,3%) ab. Die Häufigkeit des Grades 0 fiel gleichzeitig bis auf 50 Fälle (75,8%) und stieg bis auf 66 Fälle (95,7%) wieder an. Ein Grad 2 trat während der Therapie mit ein bis zwei Fällen nur vereinzelt auf.

#### Diagramm 17: CTC-Grade der GOT-Werte

Das Auftreten der CTC-Grade 0-2 während der Therapie ist graphisch als Säulendiagramm und tabellarisch unter Angaben der absoluten und prozentualen Häufigkeiten dargestellt.



Zeitpunkt	Grad [Anzahl (%)]				Total
	0	1	2	3	
1	90 (100)	0	0	0	90 (100)
2	79 (86,8)	10 (9,1)	2 (2,1)	0	91 (100)
3	71 (84,5)	12 (14,3)	1 (1,2)	0	84 (100)
4	67 (80,7)	15 (18,1)	1 (1,2)	0	83 (100)
5	59 (77,6)	15 (19,8)	2 (2,6)	0	76 (100)
6	59 (83,1)	12 (16,9)	0	0	71 (100)
7	50 (75,8)	15 (22,7)	1 (1,5)	0	66 (100)
8	52 (82,5)	11 (17,5)	0	0	63 (100)
9	66 (95,7)	3 (4,3)	0	0	69 (100)

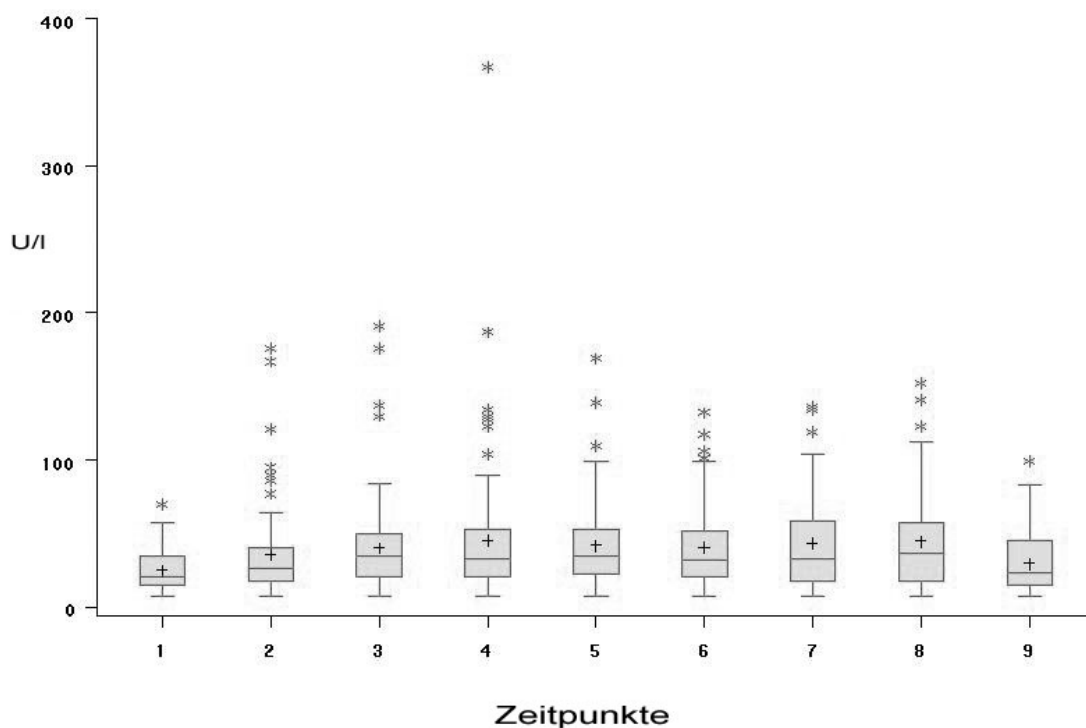


## Glutamat-Pyruvat-Transaminase=Alanin-Aminotransferase (GPT, ALT)

Die GPT-Werte stiegen im Mittel von dem tiefsten Wert  $24 \pm 14$  U/l (Median 20, IQR 15 bis 35) zum ersten Zeitpunkt bis auf  $45 \pm 48$  U/l (Median 33, IQR 20 bis 53) zum 4. Zeitpunkt. Zum Zeitpunkt 8 betrug der Mittelwert ebenfalls  $45 \pm 34$  U/l (Median 37, IQR 18 bis 57), war jedoch zwischendurch wieder gefallen. Nach dem Ende der Therapie fiel er wieder auf  $29 \pm 20$  U/l (Median 23, IQR 15 bis 45).

### Diagramm 18: Verlauf der GPT-Werte

Aus der graphischen Darstellung geht der Verlauf der GPT-Werte und deren Ausreißer (\*) hervor. Die dazugehörige deskriptive Statistik gibt in Tabellenform Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung und Median mit Interquartilsintervall wieder.

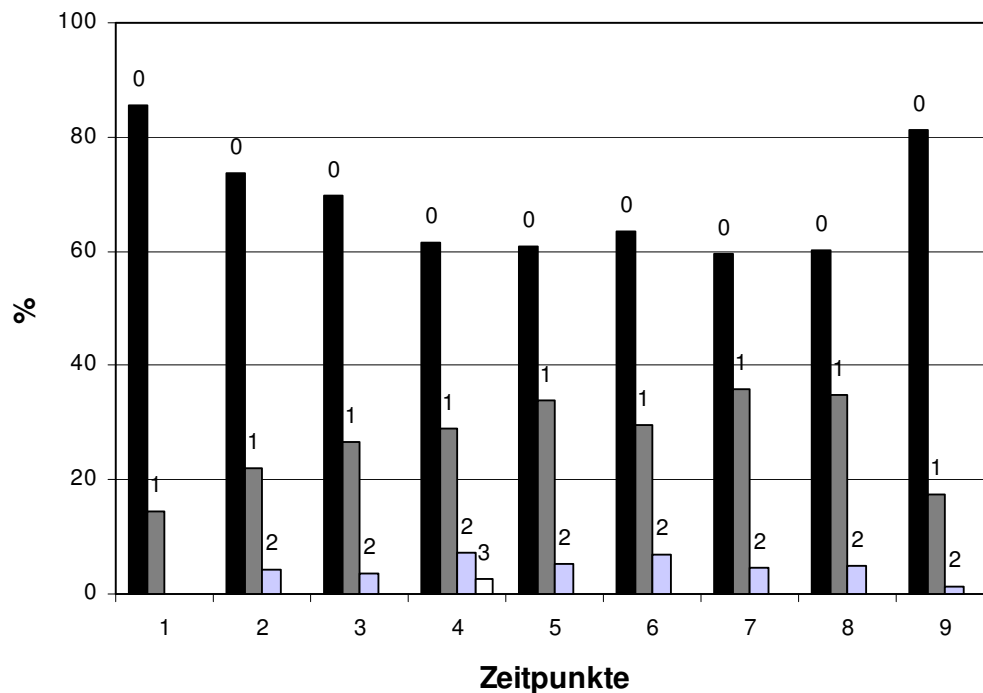


Zeitpunkt	Gruppengröße	Mittelwert	Standardabweichung	Median	Interquartilsintervall
1	90	24	14	20	15 bis 35
2	91	36	30	26	18 bis 40
3	86	40	33	34	20 bis 50
4	83	45	48	33	20 bis 53
5	77	42	30	35	22 bis 53
6	71	41	28	32	20 bis 52
7	67	44	31	33	18 bis 58
8	63	45	34	37	18 bis 57
9	69	29	20	23	15 bis 45

Bevor die Therapie begonnen wurde, fand sich bei 77 Patienten (85,6%) ein CTC-Grad 0 und bei 13 Patienten (14,4%) ein CTC-Grad 1. Die niedrigste Anzahl der Patienten im Normbereich wurde zum Zeitpunkt 7 mit 40 Fällen (59,7%) beobachtet. Ebenfalls zu diesem Zeitpunkt war der prozentuale Anteil mit 24 Patienten (35,8%) im Bereich des CTC-Grades 1 am höchsten. Der Grad 2 und 3 erreichten die höchsten Werte 4 Monate nach Therapiebeginn mit 6 (7,2%) bzw. 2 Fällen (2,5%)

#### Diagramm 19: CTC-Grade der GPT-Werte

Während der Therapie traten gehäuft CTC-Grade 0-2 auf. Der Grad 3 trat nur zu dem Zeitpunkt 4 auf. Dies ist im Diagramm 19 graphisch und deskriptiv tabellarisch aufgeführt.



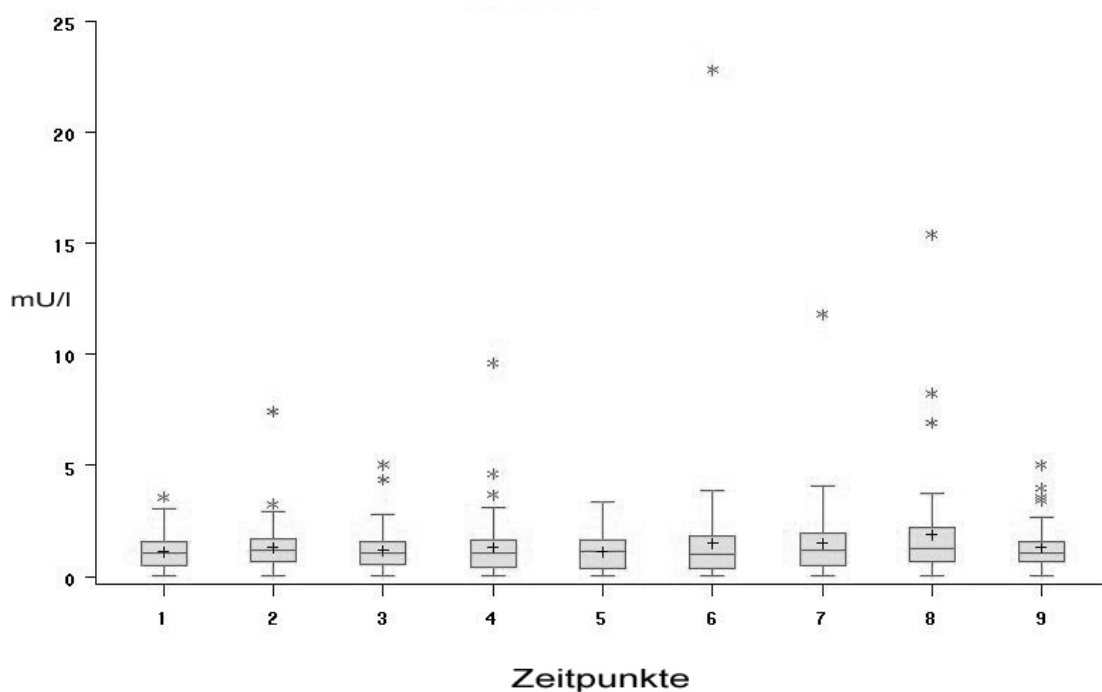
Zeitpunkt	Grad [Anzahl (%)]				
	0	1	2	3	Total
1	77 (85,6)	13 (14,4)	0	0	90 (100)
2	67 (73,6)	20 (22,0)	4 (4,4)	0	91 (100)
3	60 (69,8)	23 (26,7)	3 (3,5)	0	86 (100)
4	51 (61,4)	24 (28,9)	6 (7,2)	2 (2,5)	83 (100)
5	47 (61,0)	26 (33,8)	4 (5,2)	0	77 (100)
6	45 (63,4)	21 (29,6)	5 (7,0)	0	71 (100)
7	40 (59,7)	24 (35,8)	3 (4,5)	0	67 (100)
8	38 (60,3)	22 (34,9)	3 (4,8)	0	63 (100)
9	56 (81,2)	12 (17,4)	1 (1,4)	0	69 (100)

## Thyreostimulierendes Hormon (TSH)

Die Mittelwerte des TSH blieben über die Dauer der Therapie zwischen  $1,1 \pm 0,8$  mU/l (Median 1,1, IQR 0,5 bis 1,6) und  $1,9 \pm 2,3$  (Median 1,3, IQR 0,7 bis 2,2) konstant. Über den Therapiezeitraum hinweg wurden aber immer wieder ausgeprägte Ausreißer beobachtet. Wie im Diagramm 20 dargestellt, fanden sich die stärksten Ausreißer zu den Zeitpunkten 6 und 8 mit Werten von 22,8 bzw. 15,4 mU/l.

### Diagramm 20: Boxplot zum Verlauf der TSH-Werte

Anhand der Box-and-Whisker-Plot kann der Verlauf der TSH-Werte und deren Ausreißer (\*) nachvollzogen werden. Die Angaben des Mittelwertes  $\pm$  Standardabweichung und Median mit Interquartilsintervall ergänzen diese deskriptiv.



Zeitpunkt	Gruppengröße	Mittelwert	Standardabweichung	Median	Interquartilsintervall
1	77	1,1	0,8	1,1	0,5 bis 1,6
2	72	1,3	1,0	1,2	0,7 bis 1,69
3	67	1,2	0,9	1,0	0,6 bis 1,6
4	67	1,3	1,4	1,0	0,4 bis 1,6
5	63	1,1	0,9	1,1	0,3 bis 1,6
6	61	1,5	2,9	1,0	0,4 bis 1,8
7	59	1,5	1,7	1,2	0,5 bis 2,0
8	56	1,9	2,3	1,3	0,7 bis 2,2
9	60	1,3	1,0	1,1	0,7 bis 1,6

Die CTC-Grade 2-4 für das TSH orientieren sich nicht an gemessenen Werten, sondern an Symptomen, die mit einer Hypo bzw. Hyperthyreose einhergehen. Der Normbereich (CTC-Grad 0) liegt zwischen 0,4 und 4 µU/l. Grad 1 bedeutet eine Zu- bzw. Abnahme der TSH-Werte, die sich nicht durch Symptome bemerkbar machen. Da in keinem der hier dokumentierten Fällen Symptome einer Hypo- bzw. Hyperthyreose auftraten, wurden allen Patienten, deren Werte außerhalb des Normbereichs lagen ein CTC-Grad 1 zugeordnet (siehe Tabelle 19).

**Tabelle 19: CTC-Grade der TSH-Werte**

Als absolute und relative Häufigkeit ist das Auftreten der CTC-Grade 0 und 1 (Hypo- und Hyperthyreot) tabellarisch dargestellt.

Zeitpunkt	Grad [Anzahl (%)]			
	0	1 (Hypothyreot)	1 (Hyperthyreot)	Total
1	64 (83,1)	13 (16,9)	0	77 (100)
2	60 (83,3)	11 (15,3)	1 (1,4)	72 (100)
3	53 (79,1)	12 (17,9)	2 (3,0)	67 (100)
4	50 (74,6)	15 (22,4)	2 (3,0)	67 (100)
5	47 (74,6)	16 (25,4)	0	63 (100)
6	43 (70,5)	17 (27,9)	1 (1,6)	61 (100)
7	45 (76,3)	12 (20,3)	2 (3,4)	59 (100)
8	45 (80,3)	8 (14,3)	3 (5,4)	56 (100)
9	49 (81,7)	10 (16,7)	1 (1,6)	60 (100)

Vor dem Beginn der Therapie wiesen 64 Patienten (83,1%) einen CTC-Grad 0 auf und 13 Patienten (16,9%) einen hypothyreoten CTC-Grad 1 auf. Eine Hyperthyreose wurde nicht beobachtet. Den Höchstwert der Grad 1 Hypothyreose wurde zum Zeitpunkt 6 mit 17 Fällen (27,9%) gefunden. Bei 3 Patienten (5,4%) wurde zum 8. Zeitpunkt eine Hyperthyreose Grad 1 festgestellt. Insgesamt überwiegt der Grad 1 Hypothyreose deutlich gegenüber dem Grad 1 Hyperthyreose.

#### **4.3. Zusammenhang zwischen Dosierung und CTC-Grad der Nebenwirkungen**

Um den Zusammenhang zwischen Dosierung und CTC-Grad der Nebenwirkungen zu untersuchen wurde der Spearman's-Rangkorrelationskoeffizient für die einzelnen Laborparameter ermittelt. Hierbei wird geprüft, ob hohe Dosierungen mit hohen CTC-Graden der unerwünschten Begleiterscheinungen korrelieren. Dieser Korrelationskoeffizient hat ein Intervall von -1 bis 1. Um den oben genannten Zusammenhang zwischen Dosierung und CTC-Grad der Nebenwirkungen bestätigen zu können, müssen sich die für die einzelnen Laborparameter errechneten Koeffizienten in einem Intervall von -1 bis -0,75 bewegen. Die im Verlauf der Therapie angewendeten Dosierungen waren:

5 x 9 Mio IE pro Woche

3 x 9 Mio IE pro Woche

3 x 6 Mio IE pro Woche

3 x 4,5 Mio IE pro Woche

3 x 3 Mio IE pro Woche

Die Tabelle 21 zeigt die Intervalle, in denen sich die errechneten Koeffizienten der einzelnen Laborparameter befinden.

##### **Tabelle 21: Spearman's-Rangkorrelationskoeffizienten**

Die Tabelle zeigt die Intervalle, in denen sich die errechneten Koeffizienten der einzelnen Laborparameter befinden.

Laborparameter	Intervall
Leukozyten	-0,23 bis 0,29
Thrombozyten	-0,22 bis 0,09
Hämoglobin	-0,07 bis 0,08
Gamma-Glutamyltransferase	-0,01 bis 0,29
Glutamat-Oxalacetat-Transaminase	0,01 bis 0,28
Glutamat-Pyruvat-Transaminase	-0,01 bis 0,22

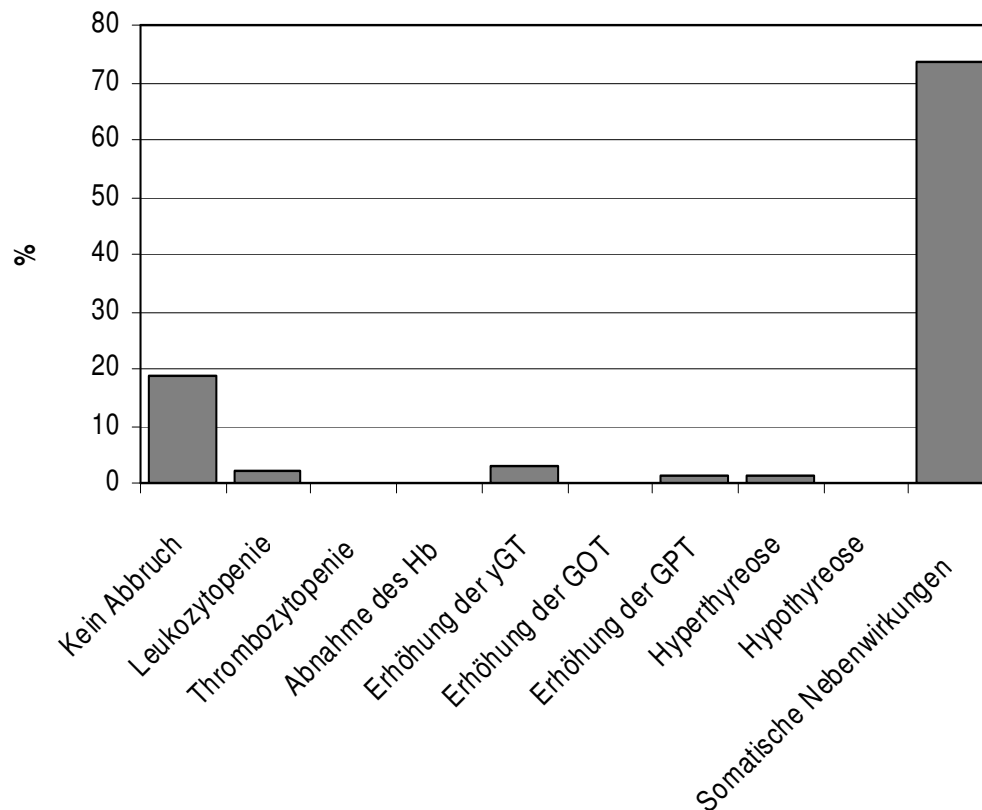
Die Koeffizienten der einzelnen Laborparameter befinden sich in einem Intervall, der von knapp negativen Werten bis knapp positiven Werten reicht. Im Fall der Glutamat-Oxalat-Transaminase liegen sämtliche Werte im positiven Bereich.

#### 4.4. Abbruch- und Dosisreduktionshäufigkeit infolge serologischer Toxizität

Die Therapie wurde in 18 Fällen (18,9%) zum Zeitpunkt der Datenauswertung weitergeführt. Bei 2 Patienten (2,1%) führte eine Leukozytopenie zum Abbruch. In 3 Fällen (3,1%) war die Erhöhung der  $\gamma$ GT der Grund, die Therapie zu beenden. Bei jeweils einem Patienten (1,1%) führte die Erhöhung der GPT bzw. eine Hyperthyreose zum Therapieende. In keinem Fall verantwortlich für ein frühzeitiges Ende der Therapie waren eine Thrombozytopenie, eine Abnahme des Hb, eine Erhöhung der GOT oder eine Hypothyreose. 70 Patienten (73,7%) konnten die Therapie aufgrund somatischer Nebenwirkungen nicht weiterführen. Diese Angaben sind nachfolgend graphisch und tabellarisch aufgeführt.

##### **Diagramm 4: Abbruch der Therapie**

Die verschiedenen Gründe und Häufigkeiten, die in den 95 Zyklen zum Abbruch der Therapie geführt haben, werden in dem folgenden Diagramm graphisch dargestellt.



**Tabelle 15: Abbruch der Therapie**

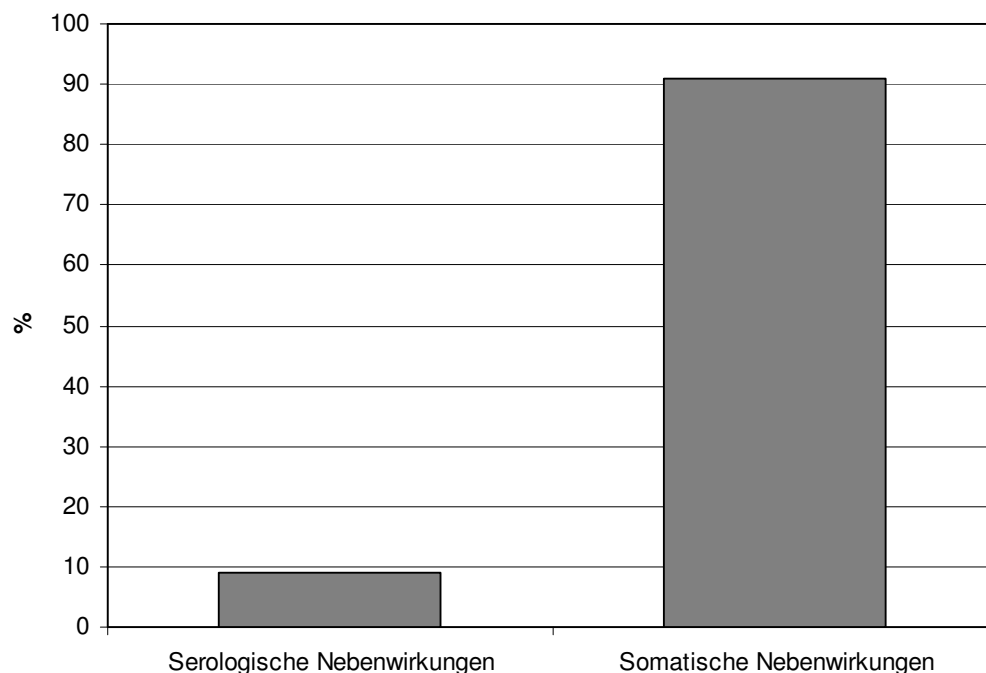
Tabellarisch zusammengefasst sind die Abbruchgründe in absoluter und relativer Häufigkeit

Abbruchgrund		Absolute Häufigkeit	Relative Häufigkeit (%)
Kein Abbruch		18	18,9
Leukozytopenie		2	2,1
Thrombozytopenie		0	0
Abnahme des Hb		0	0
Erhöhung der $\gamma$ GT		3	3,1
Erhöhung der GOT		0	0
Erhöhung der GPT		1	1,1
Veränderung des TSH	Hyperthyreose	1	1,1
	Hypothyreose	0	0
Somatische Nebenwirkungen		70	73,7
<b>Total</b>		95	100

Von den insgesamt 77 Fällen (100%), bei denen die Therapie frühzeitig abgebrochen wurde, waren bei 7 Patienten (9,1%) die serologischen und bei 70 Patienten (90,9%) die somatischen Nebenwirkungen verantwortlich. Das Diagramm 5 und die Tabelle 16 fassen die verschiedenen Gründe für den Therapieabbruch zusammen.

**Diagramm 5: Zusammenfassung der Häufigkeit und Gründe für den Abbruch der Therapie**

Die serologischen und somatischen Nebenwirkungen werden hier als Zusammenfassung graphisch gegenübergestellt und direkt verglichen.



**Tabelle 16: Zusammenfassung der Häufigkeit und Gründe für den Abbruch der Therapie**

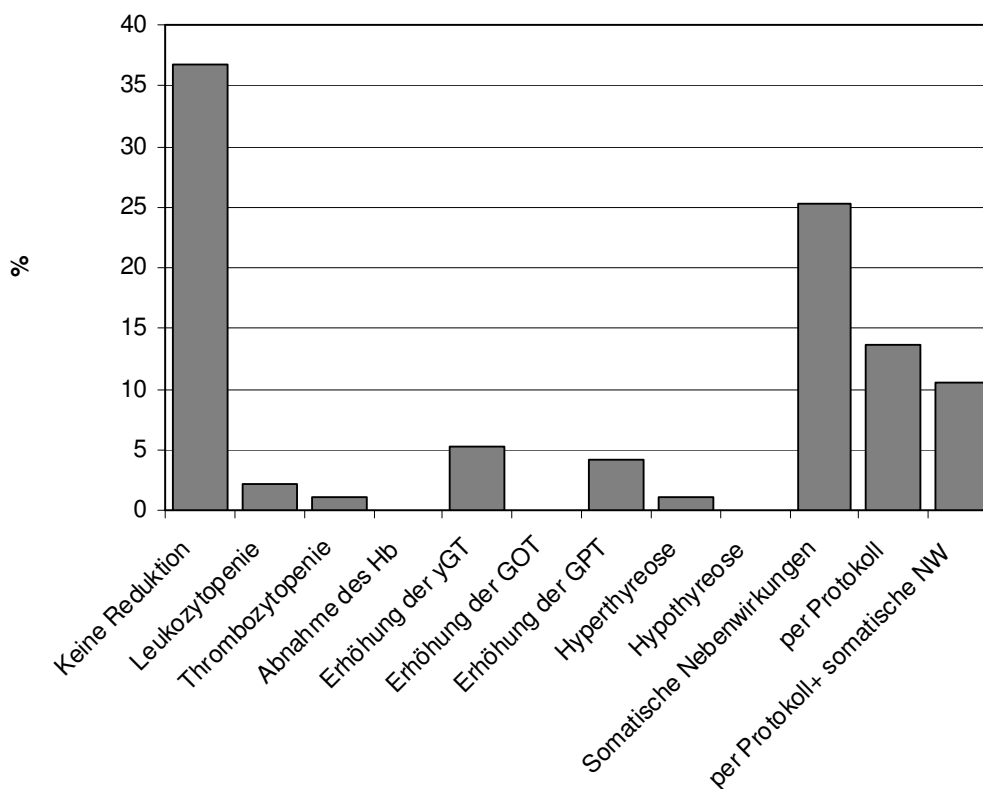
Gegenüberstellung der absoluten und relativen Häufigkeiten in Tabellenform.

Abbruchgrund	Absolute Häufigkeit	Relative Häufigkeit (%)
Serologische Nebenwirkungen	7	9,1
Somatische Nebenwirkungen	70	90,9
<b>Total</b>	<b>77</b>	<b>100</b>

35 Patienten (36,8%) wurden ohne Veränderung der Dosis therapiert. In 2 Fällen (2,1%) wurde die Dosis aufgrund einer Leukozytopenie reduziert. Bei jeweils einem Patienten (1,1%) war eine Thrombozytopenie bzw. eine Hyperthyreose der Grund für die Dosisreduktion. Eine Erhöhung der  $\gamma$ GT war in 5 Fällen (5,3%), eine Erhöhung der GPT in 4 Fällen (4,2%) für die Reduktion verantwortlich. Somatische Nebenwirkungen führten bei 24 Patienten (25,2%) zur Dosisreduktion. 13 Fälle (13,7%) wurden per Protokoll reduziert. Bei 10 Patienten (10,5%) wurde die Dosis zunächst per Protokoll und später ein zweites Mal aufgrund somatischer Nebenwirkungen reduziert (siehe Diagramm 6 und Tabelle 17).

**Diagramm 6: Reduktion der Dosis**

Dargestellt sind die verschiedenen Gründe und deren Häufigkeit, die zu einer Dosisreduktion geführt haben.





**Tabelle 17: Reduktion der Dosis**

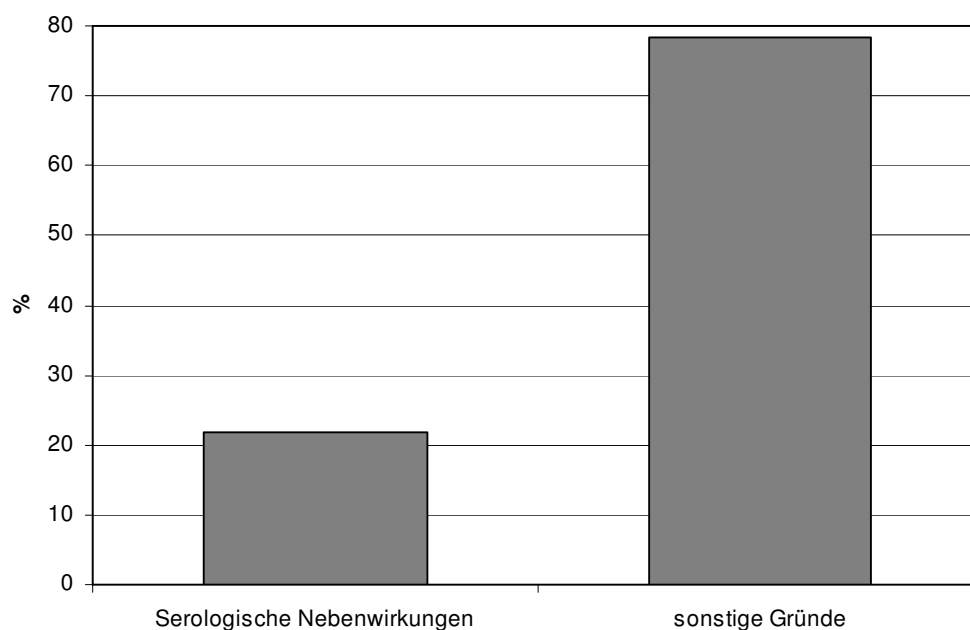
Absolute und relative Häufigkeit der Gründe für eine Dosisreduktion.

Reduktionsgrund		Absolute Häufigkeit	Relative Häufigkeit (%)
Keine Reduktion		35	36,8
Leukozytopenie		2	2,1
Thrombozytopenie		1	1,1
Abnahme des Hb		0	0
Erhöhung der $\gamma$ GT		5	5,3
Erhöhung der GOT		0	0
Erhöhung der GPT		4	4,2
Veränderung des TSH	Hyperthyreose	1	1,1
	Hypothyreose	0	0
Somatische Nebenwirkungen		24	25,2
Per Protokoll		13	13,7
Per Protokoll + somatische NW		10	10,5
<b>Total</b>		<b>95</b>	<b>100</b>

Dosisreduktionen wurden bei insgesamt 60 Patienten durchgeführt. Davon in 13 Fällen (21,7% der Dosisreduktionen) aufgrund serologischer Nebenwirkungen und in 47 Fällen (78,3% der Dosisreduktionen) aus sonstigen Gründen. Nachfolgend werden diese Angaben in graphischer und tabellarischer Form aufgeführt.

**Diagramm 7: Zusammenfassung der Häufigkeit und Gründe für eine Dosisreduktion**

Alle nichtserologischen Gründe, die zur Dosisreduktion führten, werden zusammengefasst und den serologischen Nebenwirkungen gegenübergestellt.



**Tabelle 18: Zusammenfassung der Häufigkeit und Gründe für eine Dosisreduktion**  
 Tabellarisch zusammengefasst sind die Gründe einer Dosisreduktion. Die Angaben erfolgen in absoluter und relativer Häufigkeit.

<b>Reduktionsgrund</b>	<b>Absolute Häufigkeit</b>	<b>Relative Häufigkeit (%)</b>
Serologische Nebenwirkungen	13	21,7
Sonstige Gründe	47	78,3
<b>Total</b>	<b>60</b>	<b>100</b>

#### **4.5. Standard- Laborparameter vor Beginn und nach Ende der Therapie**

Wie in der Tabelle 20 dargestellt lagen die Leukozytenwerte vor Beginn der Therapie zu 98,5% im Normbereich. Nach dem Ende lagen alle Werte der 68 Patienten (100%) im Normbereich. Bei den Thrombozytenwerten verteilten sich vor Beginn der Therapie 97,1% auf die Normwert-Gruppe und 2,9% auf die Gruppe mit veränderten Werten. Nach Beendigung der Therapie waren 94,1% der Patienten in der Normwert-Gruppe und 5,9% der Patienten in der Gruppe mit Werten außerhalb der Norm. Der Anteil der Patienten, deren Hämoglobinwerte sich vor Beginn im Normbereich befanden, nahm von 94,1% auf 86,8% nach Ende der Therapie ab. Entsprechend stieg der Anteil derer mit Werten außerhalb der Norm von 5,9% auf 13,2%. Andersherum verhielt es sich bei den  $\gamma$ GT-Werten. Hier stieg der Anteil der Patienten mit Werten im Normbereich von 82,3% vor Therapiebeginn auf 88,2% nach Ende an. Der Anteil der Patienten, deren Werte verändert waren, fiel von 17,7% auf 11,8%. Bei den GOT-Werten fanden sich vor Beginn alle gemessenen Werte im Normbereich, nach Ende noch 95,6%. Die restlichen 4,4% fanden sich außerhalb der Norm. Die GPT-Werte lagen vor Beginn der Therapie zu 85,3% innerhalb der Norm und zu 14,7% außerhalb. Nach dem Ende befanden sich noch 80,9% in der Norm-Gruppe und 19,1% in der Gruppe mit veränderten Werten. Der Anteil der TSH-Werte im Normbereich nahm von 85,5% vor Beginn auf 89,0% nach Therapieschluss zu. Entsprechend nahm der Anteil der veränderten Werte von 14,5% auf 11,1% ab.

**Tabelle 20: Laborparameter vor Beginn und nach Ende der Therapie**

In der folgenden Tabelle wurden die Laborwerte der Patienten, deren Therapie nicht fortgeführt wurde, vor Beginn und nach Beendigung der Therapie gegenübergestellt. Dafür wurden die einzelnen Werte in zwei Gruppen eingeteilt. Die Gruppe „Norm“ beinhaltet gemessene Werte, die im jeweiligen Normbereich lagen, die Gruppe „Verändert“ beinhaltet gemessene Werte außerhalb des Normbereichs.

Leuko- zyten		Laborwerte vor Beginn (Anzahl / %)	Laborwerte nach Ende (Anzahl / %)
	Norm	67 (98,5)	68 (100)
	Verändert	1 (1,5)	0
	Total	68 (100)	

Thrombo- zyten		Laborwerte vor Beginn (Anzahl / %)	Laborwerte nach Ende (Anzahl / %)
	Norm	66 (97,1)	64 (94,1)
	Verändert	2 (2,9)	4 (5,9)
	Total	68 (100)	

Hb		Laborwerte vor Beginn (Anzahl / %)	Laborwerte nach Ende (Anzahl / %)
	Norm	64 (94,1)	59 (86,8)
	Verändert	4 (5,9)	9 (13,2)
	Total	68 (100)	

γGT		Laborwerte vor Beginn (Anzahl / %)	Laborwerte nach Ende (Anzahl / %)
	Norm	56 (82,3)	60 (88,2)
	Verändert	12 (17,7)	8 (11,8)
	Total	68 (100)	

GOT		Laborwerte vor Beginn (Anzahl / %)	Laborwerte nach Ende (Anzahl / %)
	Norm	68 (100)	65 (95,6)
	Verändert	0	3 (4,4)
	Total	68 (100)	

GPT		Laborwerte vor Beginn (Anzahl / %)	Laborwerte nach Ende (Anzahl / %)
	Norm	58 (85,3)	55 (80,9)
	Verändert	10 (14,7)	13 (19,1)
	Total	68 (100)	

TSH		Laborwerte vor Beginn (Anzahl / %)	Laborwerte nach Ende (Anzahl / %)
	Norm	47 (85,5)	49 (89,0)
	Verändert	8 (14,5)	6 (11,1)
	Total	55 (100)	

## 5. DISKUSSION

### 5.1. Patientenkollektiv

Die Patienten, die im Rahmen dieser Studie behandelt wurden, waren mit  $53,2 \pm 15,7$  Jahren etwas jünger als die aus der Literatur bekannten demographischen Daten über das maligne Melanom erwarten ließen. Dies wird dadurch erklärt, dass die Teilnehmer als Einschlusskriterien einen guten Allgemeinzustand (Karnofsky-Index  $>60\%$ ) und eine hohe Compliance benötigten. Die Verteilung des Melanoms unter den Geschlechtern entspricht mit 60% Frauen und 40% Männern in etwa den im zentralen Europa beobachteten Zahlen. Es kann daher von dem Vorliegen einer repräsentativen Stichprobe ausgegangen werden.

### 5.2. Verlauf der Standard-Laborparameter

Alpha-Interferon (IFN- $\alpha$ ) wurde als Medikation im Rahmen der adjuvanten Therapie des malignen Melanoms in mehreren Studien untersucht. Ein signifikanter Nutzen in Bezug auf die rezidivfreie Überlebenszeit wurde nachgewiesen (Cameron 2001, Grob 1998, Kirkwood 1996, Kirkwood 2000, Kirkwood 2001, Pehamberger 1998). Obwohl IFN- $\alpha$  als Medikament in Europa und den Vereinigten Staaten von Amerika zugelassen ist, wird die Anwendung durch die signifikante Toxizität limitiert. Weitere Untersuchungen thematisierten die bekannten Nebenwirkungen und setzten sie in Bezug zur Lebensqualität bzw. überprüften den Nutzen-Risiko-Faktor. Im Durchschnitt bewerten die Patienten die Lebensqualität bei einem erneuten Auftreten des Melanoms viel niedriger als während der Nebenwirkungen der IFN-Therapie. Diese Ergebnisse der Studie von Kilbridge et al. deuten auf die höhere Bewertung der rezidivfreien Überlebenszeit durch die Patienten im Vergleich zur Toxizität der Behandlung hin. (Kilbridge 2001). Für Patienten mit Hochrisiko-Melanomen kann der klinische Nutzen die auftretenden Nebenwirkungen aufwiegen (Cole 1996). Mit der Kenntnis über die zu erwartenden Nebenwirkungen, die angemessene Dosierung und die unterstützende medizinische Versorgung konnten mehr als 80% der Patienten der Studie E1694 von Kirkwood et al. eine Therapie mit hochdosiertem IFN- $\alpha$  tolerieren (Kirkwood 2001, Kirkwood 2002). In der Untersuchung von Chiarion-Sileni et al. wurden die häufigsten Nebenwirkungen benannt und mit Graden bewertet. Im Rahmen der Therapie mit hochdosiertem IFN- $\alpha$  zeigte sich in Bezug auf die Toxizität der Behandlung kein Unterschied zu den vorherigen Studien von Kirkwood et al. (Chiarion-Sileni 2006). Zu den häufigsten und am stärksten ausgeprägten Nebenwirkungen zählten in diesen Studien die Leukozytopenie als Zeichen der Myelotoxizität und die Erhöhung der Transaminasen als Zeichen der

Hepatotoxizität. Somit ist die serologische Toxizität von IFN- $\alpha$  in ihren Grundzügen bekannt, aber nur wenig genau untersucht. In der vorliegenden Studie wurde dieser Sachverhalt anhand von ausgewählten Parametern überprüft und vertieft. Es wurden die zu erwartenden Leukozytopenien festgestellt, aber diese waren nicht so ausgeprägt wie erwartet. Die niedrigsten Leukozytenzahlen traten einen Monat nach Therapiebeginn auf. Hier kam es in 11 Fällen (12,1%) zu einer Leukopenie Grad 2 nach CTC und nur in einem einzelnen Fall (1,1%) zu einem Absinken bis zum Schweregrad 3. Diese Werte erreichen nicht das Ausmaß der Nebenwirkungen in der Studie von Chiarion-Sileni et al. Hier werden für das hochdosierte Interferon in 31% der Fälle ein Grad 2 und in 9% der Fälle ein Grad 3 beobachtet. Unsere Ergebnisse zeigen, dass die Leukozytopenie bei einer mittleren Dosierung von IFN- $\alpha$  zwar deutlich, jedoch tolerabel ist. Bedrohliche Leukozytopenien sind in der vorliegenden Untersuchung nicht aufgetreten. Alle Werte lagen einen Monat nach dem Ende der Therapie wieder im Normbereich. Dies spricht dafür, dass einer durch IFN- $\alpha$  induzierten Leukozytopenie sofort und wirksam durch eine Unterbrechung oder den Abbruch der Therapie entgegengewirkt werden kann.

Die Thrombozytopenie ist in der Literatur ebenfalls als gängige Nebenwirkung der Interferontherapie bekannt. Jedoch findet man nur selten Angaben über das Ausmaß dieser Nebenwirkung. In der Untersuchung von Hancock et al. wurde bei 49 Patienten (15%) ein CTC-Grad 1 und in einem Fall (0,3%) ein CTC-Grad 2 dokumentiert (Hancock 2004). Diese Studie wurde allerdings mit niedrig dosiertem IFN- $\alpha$  durchgeführt, somit geben diese Werte nur einen Hinweis auf die Nebenwirkung und sind nicht direkt mit den Ergebnissen der vorliegenden Untersuchung vergleichbar. Bei Chiarion-Sileni et al. wird bei einer hoch dosierten Therapie in 20% der Fälle ein Grad 1 und in 6% ein Grad 2 beobachtet. Unsere Ergebnisse lassen sich mit diesen Werten vergleichen. Man kann eine Abnahme des allgemeinen Niveaus bis auf einen Medianwert von 167 giga/l beobachten. Die maximale Anzahl der Patienten mit einer Thrombozytopenie des Grades 2 liegt bei 21 (23,1%). Es ist nur in drei vereinzelt Fällen zu drei verschiedenen Zeitpunkten zu einer Ausbildung einer Thrombopenie des CTC-Grades 2 gekommen. Anhand dieser Ergebnisse kann die Therapie mit IFN- $\alpha$  in Bezug auf die Thrombozytenzahl als sicher eingestuft werden. Dafür spricht auch, dass sich die Werte, nach Absetzen der Therapie, wieder zu 94,2% im Normbereich befinden. Veränderungen der Hämoglobinwerte im Zusammenhang mit der IFN-Therapie sind aus der Studie von Hancock et al. mit niedrigdosiertem IFN- $\alpha$  bekannt. In 15,6% der Fälle trat ein CTC-Grad 1 auf und in 12,8% der Fälle ein Grad 2. In der vorliegenden Untersuchung hatten 25,4% der Patienten erniedrigte Hämoglobinwerte entsprechend einem Grad 1 und 1,5% entsprechend einem Grad 2. Wir konnten also bei einem nicht unerheblichen

Anteil der Patienten eine leichte, jedoch tolerable Abnahme der Hämoglobinwerte im Verlauf der Therapie zeigen. Die Mittelwerte unterlagen keinen großen Schwankungen und die CTC-Grade blieben über den gesamten Zeitraum etwa gleich. Nach dem Ende der Therapie zeigte sich wieder ein leichter Anstieg auf einen Mittelwert von 14 g/dl. Diese Beobachtungen lassen die Aussage zu, dass die Serumspiegel von Hämoglobin allenfalls leicht von der Therapie mit IFN- $\alpha$  beeinflusst werden und die Sicherheit der Therapie nicht wesentlich beeinflusst wird.

In der Literatur wird die Erhöhung der Leberenzymwerte als eine der deutlichsten und am stärksten ausgeprägten Nebenwirkung angegeben (Kirkwood 2002, Chiarion-Sileni 2006, Jonasch 2000). In der Untersuchung von Jonasch et al. wurde eine Änderung der Leberenzyme in 97,5% der Fälle beobachtet. 65% der Patienten erlitten Nebenwirkungen 3. Grades, 7,5% der Patienten sogar 4. Grades. Bei Chiarion-Sileni et al. wurde in 22% der Fälle ein Veränderung Grad 3 und in 4% der Fälle eine Veränderung Grad 4 beobachtet. Diese Angaben beziehen sich jedoch immer auf die Gesamtheit der Leberenzyme. Vor diesem Hintergrund wurden in der vorliegenden Arbeit die Gamma-Glutamyltransferase ( $\gamma$ GT), die Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (= Aspartat-Aminotransferase; GOT / AST) und die Glutamat-Pyruvat-Transaminase (= Alanin-Aminotransferase; GPT / ALT) getrennt ausgewertet, um differenziertere Aussagen treffen zu können. Die  $\gamma$ GT-Werte stiegen deutlich an, was sich anhand des Anstiegs der Mittelwerte und Medianwerte und einer starken Verbreiterung des Interquartilintervalles zeigt. Die Box-and-Whisker-Plots zeigen eine auffallende Häufung der Ausreißer. Dies gilt auch für die Blutabnahmen vor Beginn bzw. nach Ende der Therapie. Die ermittelten Werte lagen jedoch im Unterschied zu den genannten Studien zu maximal 2,6% im Bereich des CTC-Grades 3. Der Grad 2 war mit höchstens 5 Patienten (7,1%) im 6. Therapiemonat ebenfalls nicht so stark vertreten. Die GOT-Werte lagen vor der Therapie alle im Normbereich. Im Verlauf der Therapie veränderten sie sich, und die Ausreißer nahmen zu. Ein Monat nach Ende der Therapie nahmen die Ausreißer wieder ab und 95,7% der Werte fielen wieder in den Normbereich zurück. Erhöhungen der CTC-Grade 3 oder höher kamen nicht vor, eine Erhöhung entsprechend Grad 2 wurde bei jeweils 2 Patienten (2,6%) im 2. und 5. Therapiemonat beobachtet. Diese Werte liegen weit unter den erwarteten Ergebnissen. Ähnlich der beiden anderen untersuchten Leberenzyme fällt auch bei den GPT-Werten die Häufung der Ausreißer auf. Die Werte änderten sich während der Therapie stärker als jene der GOT. In 6 Fällen (7,2%) kam es zu einem Anstieg entsprechend Grad 2 und in 2 Fällen (2,5%) zu einer Erhöhung dritten Grades. Ein Monat nach Ende der Therapie blieben die Werte noch verändert, zeigten jedoch eindeutig eine Tendenz zur Normalisierung. Die Erkenntnisse der vorliegenden Arbeit bestätigen die

Aussage, dass die Erhöhung der Transaminasen eine der auffälligsten Nebenwirkungen einer Therapie mit IFN- $\alpha$  ist. Insgesamt blieben die Enzymanstiege allerdings deutlich unter den aus anderen Studien bekannten Erhöhungen. Es wurde in keinem einzigen Fall ein Anstieg entsprechend CTC-Grad 4 beobachtet. Bei der Betrachtung der einzelnen Enzyme zeigt sich, dass die GOT-Werte am wenigsten von der Therapie beeinflusst werden. Es könnte daher erwogen werden, die GOT seltener zu untersuchen, da sich die Änderungen auf einem niedrigeren Niveau und auch langsamer vollziehen als bei der  $\gamma$ GT und GPT. Die Häufung einzelner besonders starker Enzymanstiege spricht für eine individuelle Empfindlichkeit einzelner Patienten. Diese Enzyme sollten unbedingt konsequent und engmaschig kontrolliert werden, um den Nebenwirkungen rechtzeitig zu begegnen.

Die Werte des Thyreoidea-stimulierenden Hormons (TSH) fielen im Therapieverlauf bei vielen Patienten deutlich ab. Sechs Monate nach Beginn der Therapie zeigten sich bei 17 Patienten (27,9%) Erniedrigungen des Serumspiegels entsprechend dem CTC-Grad 1. Es kam nur vereinzelt zu Erhöhungen des TSH, wie die Ausreißer im Diagramm 20 zeigen. Eine Erhöhung zweiten Grades wurde in keinem der Fälle beobachtet. Trotzdem sollte auch das TSH regelmäßig und in Abständen von höchstens 4 Wochen kontrolliert werden. Es zeigte sich, dass die Veränderungen sehr plötzlich auftraten und stark schwankten. Letzteres gilt insbesondere für erhöhte TSH-Werte. Die Veränderungen der Schilddrüsenfunktionen waren in keinem Fall therapielimitierend. Es konnte stets eine Einstellung der Hormone durch Substitution erfolgen.

### **5.3. Häufigkeiten von Dosisreduktionen und Therapieabbrüchen**

In der vorliegenden Arbeit wurden Häufigkeiten von Dosisreduktionen und Therapieabbrüchen infolge der Nebenwirkungen untersucht. Hier wurde ein besonders ausgeprägter Unterschied zwischen den serologischen und somatischen Nebenwirkungen festgestellt. Die Dosis wurde insgesamt bei 60 Patienten (63,2%) reduziert. Die Reduktion erfolgte in 13 Fällen (21,7%) aufgrund der Laborwerte. Die Abbruchhäufigkeit dieser Studie liegt deutlich höher als bei anderen Studien, allerdings wurde in der vorliegenden Arbeit auch eine Langzeittherapie durchgeführt. Die Therapie wurde insgesamt bei 77 Patienten (81,1%) abgebrochen. Die Abbruchhäufigkeit infolge der somatischen Toxizität (z.B. Depression, Leistungsminderung, Gliederschmerzen) ist mit 70 Fällen (90,9%) um das Zehnfache höher als die Abbruchhäufigkeit infolge der serologischen Toxizität mit 7 Fällen (9,1%). In der Untersuchung von Chiarion-Sileni et al wurde die Therapie in 36% der Fälle nicht fortgeführt. Die Reduktionsquote liegt bei 73,3% und liegt damit höher als die in dieser Arbeit. Bei Jonasch et al. wurde mit hochdosiertem IFN therapiert und in 22,5% der Fälle aufgrund der

Toxizität abgebrochen (Chiarion-Sileni 2006, Jonasch 2000). Die ECOG 1684-Studie, in der ebenfalls hochdosiertes IFN verwendet wurde, berichtet von Abbruchhäufigkeiten von 26% aufgrund serologischer Toxizität (Kirkwood 1996). Diese Werte sind kritisch zu beurteilen. Die Therapie in allen Studien erstreckte sich über 52 Wochen. In der vorliegenden Studie sollten die Patienten per Protokoll über 60 Monate behandelt werden. Dies ist ein wesentlich längerer Therapiezeitraum und somit eine Erklärung für die hohen Abbruchraten. Innerhalb der ersten 52 Wochen beendeten 44 Patienten (46,3%) die Therapie. Die genaue Betrachtung der serologischen Nebenwirkungen im Zusammenhang mit dem Abbruch bzw. der Reduktion zeigt, dass die Thrombozytopenie, die Abnahme des Hämoglobins, die Erhöhung der GOT und die hypothyreotischen Werte in keinem Fall zu einem Abbruch oder einer Reduktion geführt haben. Dieses Ergebnis zeigt wiederum, dass die Thrombozyten, das Hämoglobin und die GOT möglicherweise seltener untersucht werden könnten. In 3 Fällen (3,1%) war eine Erhöhung der  $\gamma$ GT, in 2 Fällen (2,1%) eine Leukozytopenie und in jeweils einem Fall (1,1%) eine Erhöhung der GPT bzw. eine Hyperthyreose für den Abbruch verantwortlich. Reduziert wurde in 5 Fällen (5,3%) aufgrund der  $\gamma$ GT und in 4 Fällen (4,2%) aufgrund der GPT. Es zeigt sich, dass die Veränderung dieser beiden Werte am häufigsten zu einem Abbruch bzw. einer Reduktion geführt haben. Sie sollten sehr regelmäßig, z.B. alle vier Wochen, kontrolliert werden, damit den entsprechenden Veränderungen frühzeitig begegnet werden kann.

Die Standard-Laborparameter vor Beginn und nach Ende der Therapie wurden verglichen. Der CTC-Grad 3 wurde vier Wochen nach der Therapie nur in einem Fall (1,1%) bei den Werten der  $\gamma$ GT beobachtet. Es ist somit sehr wahrscheinlich, dass IFN- $\alpha$  keine bleibenden serologischen Veränderungen hinterlässt. Diese Vermutung wird gestützt durch die Beobachtung, dass die veränderten Werte sich schon bei der ersten Blutabnahme nach Therapieschluss entweder vollständig erholt hatten oder sich tendenziell stark den Werten vor Beginn näherten.

#### **5.4. Zusammenhang zwischen Dosierung und CTC-Grad der Nebenwirkungen**

Jedem dokumentierten Laborwert wurde ein Rang der Common Toxicity Criteria for Adverse Events (CTCAE, CTC) zugeordnet. Zusätzlich war die Dosis zu dem jeweiligen Zeitpunkt der Blutabnahme bekannt. Mit Hilfe des Rangkorrelationstestes nach Spearman wurden Koeffizienten berechnet und überprüft, ob hohe Dosierungen mit hohen CTC-Graden der Nebenwirkungen korrelieren. Ein linearer Zusammenhang zwischen Dosierung und CTC-Graden ließ sich nicht ermitteln. Im Rahmen der verwendeten Therapieschemata sind die serologisch nachweisbaren Veränderungen also nicht mit der Interferondosis korreliert. Zwar



wurde in vielen Fällen bei Reduktion der Dosis eine Besserung der Werte beobachtet, aber diese waren nicht stark genug, um aus dem jeweiligen Grad-Intervall herauszutreten. Diese Ergebnisse lassen vermuten, dass im Hinblick auf die Intensität der serologischen Nebenwirkungen einer individuellen Disposition oder anderen noch unbekannten Faktoren eine wichtige Bedeutung zukommt.

### **5.5. Perspektiven**

Viele Ärzte, die Patienten mit malignem Melanom betreuen, haben Zweifel ob der Nutzen der IFN-Therapie in Bezug auf die rezidivfreie Überlebenszeit die unerwünschten Begleiterscheinungen aufwiegen kann. Daher wird IFN- $\alpha$  nicht von allen Ärzten zur adjuvanten Therapie des Melanoms eingesetzt. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit stellen einen Beitrag zur Beurteilung der Toxizität dieser Therapie dar. In Hinblick auf die serologisch messbaren Nebenwirkungen kann man die Therapie mit den in der vorliegenden Untersuchung verwendeten Dosierungen von alpha-Interferon als sicher bezeichnen. Die untersuchten Blutwerte veränderten sich zwar, jedoch nicht in einem bedrohlichen Ausmaß. Außerdem kann jeder serologisch-toxischen Begleiterscheinung rechtzeitig durch eine Dosisreduktion oder eine Therapieunterbrechung wirkungsvoll begegnet werden.

Es sollten weitere Untersuchungen durchgeführt werden, die sich mit dem genauen Wirkmechanismus von IFN- $\alpha$  auseinandersetzen, um Interventionsstrategien zur Bekämpfung der Nebenwirkungen zu evaluieren. Eine Studie von Islam et al, hat gezeigt, dass IFN- $\alpha$  den Cytochrom P450-Metabolismus beeinträchtigt (Islam 2002). Als Cytochrom P450 (CYP) werden Hämproteine mit enzymatischer Aktivität bezeichnet. Sie sind nicht nur an der Biosynthese von Steroiden, Prostaglandinen und Retinoiden beteiligt, sondern auch an dem Abbau von Pharmaka, Xenobiotika und anderen Fremdstoffen. Methoden, die eine Beeinträchtigung der CYP durch IFN- $\alpha$  reduzieren, könnten somit auch die verursachte Toxizität verändern.

Auch die in der vorliegenden Arbeit gewonnene Erkenntnis, dass die verwendeten Dosierungen nicht mit hohen CTC-Graden korrelieren, sollte Anlass zu weiteren Studien geben. Mit genaueren Informationen über den Wirkmechanismus von IFN- $\alpha$  könnten Patienten herausgefiltert werden, die bei dieser Therapie die kleinstmöglichen Nebenwirkungen erleiden. Weiterhin sollte in diesem Zusammenhang überprüft werden, ob über eine Verlängerung der Therapiedauer die Wirksamkeit von IFN- $\alpha$  im Vergleich zur Hochdosistherapie erhalten werden kann, bei gleichzeitig besser tolerabler Toxizität.

## 6. ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Studie sollte bei Patienten mit Hochrisiko-Melanomen die Auswirkung der Therapie mit alpha-Interferon auf ausgewählte Laborparameter untersucht werden, um Aussagen über die serologisch messbare Toxizität der Therapie treffen zu können.

Bei 93 Patienten mit malignem Melanom wurde eine Behandlung mit Roferon A® (Wirkstoff: Interferon-alpha 2a) begonnen. Zwei Patienten führten zwei Zyklen der Behandlung durch. Somit ergeben sich insgesamt 95 Zyklen. Der Therapiebeginn der einzelnen Patienten lag zwischen April 1999 und Oktober 2003. Die Patienten wurden alle 4 Wochen in der Tumorambulanz des Zentrums für Dermatologie und Andrologie am Universitätsklinikum Gießen betreut. Bei jeder Vorstellung wurde Blut abgenommen und unter anderem die Laborparameter Leukozytenanzahl, Thrombozytenanzahl, Hämoglobin, Gamma-Glutamyltransferase, Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (Aspartat-Aminotransferase), Glutamat-Pyruvat-Transaminase (Alanin-Aminotransferase) und Thyreoidea-stimulierendes Hormon bestimmt. Beginnend mit dem Tag der ersten Gabe von Interferon, oder ersatzweise der letzten Blutabnahme vor Beginn, wurden die Werte der oben genannten Laborparameter bei jeder Blutabnahme im Therapiezeitraum dokumentiert. Weiterhin wurden Werte, die 1-3 Monate nach Ende der Behandlung bestimmt wurden, aufgenommen. Jedem dokumentierten Laborwert wurde ein Rang der Common Toxicity Criteria for Adverse Events (CTCAE, CTC) zugeordnet.

Die Beobachtungen der Standard-Laborparameter über den Therapiezeitraum hinweg zeigten Veränderungen aller Parameter, jedoch in unterschiedlichem Ausmaß. Eine serologisch messbare Toxizität vierten oder fünften Grades wurde in keinem einzigen Fall ermittelt. Die deutlichsten Veränderungen zeigten die  $\gamma$ GT-Werte, die GPT-Werte und die Leukozytenwerte. Nebenwirkungen des CTC-Grades 3 wurden nur in Einzelfällen beobachtet. Eine Leukozytopenie zweiten Grades trat bereits früh in ca. 12% der Fälle auf,  $\gamma$ GT- und GPT-Werte zweiten Grades überschritten die 10% Schwelle nicht. Im Vergleich zu den beiden anderen Leberenzymen wird die GOT von der IFN-Therapie weniger beeinflusst. Ein Erhöhung des Grades 3 trat nicht auf, des zweiten Grades nur selten. Das TSH zeigte die häufigste Erniedrigung ersten Grades 6 Monate nach Beginn der Therapie bei ca. 28% der Patienten. Erhöhte Werte ersten Grades traten nur vereinzelt auf, dann jedoch sehr plötzlich. Die dokumentierten Thrombozyten- und Hämoglobinwerte erreichten nur in Einzelfällen den

CTC-Grad 2. Die größte Häufigkeit der Nebenwirkungen Grades 2 lag für die Thrombozytenwerte bei ca. 23% und für die Hämoglobinwerte bei ca. 25%.

Die Therapie wurde in 77 Fällen (81,1%) abgebrochen und in 60 Fällen (63,2%) musste die Dosis reduziert werden. Die Erhöhung der  $\gamma$ GT war der häufigste Grund für einen Abbruch bzw. einer Reduktion. Am zweithäufigsten wurde die Therapie aufgrund einer Leukozytopenie abgebrochen bzw. reduziert. Weiterhin waren auch die Erhöhung der GPT und erhöhte TSH-Werte für einen Abbruch bzw. eine Reduktion verantwortlich. Hämoglobinwerte, Thrombozytenwerte, Erhöhung der GOT und hypothyreotische Werte führten in keinem einzigen Fall zu einem Therapieabbruch und mit Ausnahme der Thrombozyten auch nicht zu einer Dosisreduktion. Mit 90,9% wurde insgesamt zehnmal häufiger aufgrund körperlicher Nebenwirkungen, wie z.B. Depression, Leistungsminderung, Gliederschmerzen, abgebrochen als aufgrund serologischer Nebenwirkungen (9,1%). In 13 Fällen (21,7%) wurde die Dosis aufgrund der serologischen Nebenwirkungen, in 47 Fällen (78,3%) aufgrund sonstiger Gründe reduziert.

Ein Monat nach Therapieschluss wurde bei den  $\gamma$ GT-Werten in einem Einzelfall ein CTC-Grad 3 ermittelt (1,1%). Die übrigen Laborparameter erholten sich vollständig oder besserten sich im Vergleich zu den Werten während der Therapie. Es wurde eine tendenzielle Annäherung an die Ausgangswerte beobachtet.

Eine Korrelation zwischen hohen Dosierungen und entsprechend hohen CTC-Graden der serologischen Nebenwirkungen konnte mit Hilfe des Rangkorrelationstestes nach Spearman nicht nachgewiesen werden.

Diese Ergebnisse lassen folgende Schlussfolgerungen zu:

- 1) Alle in dieser Arbeit beobachteten Standard-Laborparameter zeigten Veränderungen unterschiedlichen Ausmaßes über den Therapiezeitraum hinweg. Die  $\gamma$ GT, GPT, die Leukozyten und das TSH sollten weiterhin alle 4 Wochen konsequent kontrolliert werden. Thrombozytenwerte, Hämoglobinwerte und GOT-Werte hatten keinen Einfluss auf den Verlauf der Therapie und könnten möglicherweise seltener untersucht werden. Die Therapie in der hier verwendeten Dosierung kann im Bezug auf die serologisch messbaren Nebenwirkungen als sicher betrachtet werden.

Als Voraussetzungen hierfür gelten die Beachtung der Kontraindikationen, engmaschige Kontrollen und die rechtzeitige Reduktion oder der rechtzeitige Abbruch.

- 2) Es gibt keinen linearen Zusammenhang zwischen den hier verwendeten Dosierungen und hohen CTC-Graden der Nebenwirkungen.
- 3) Die mit der IFN-Therapie verbundene Toxizität stellt sich viel stärker als somatische Nebenwirkungen dar. In diesem Zusammenhang ist die Depression als hervorstechendste Nebenwirkung zu nennen. Eine Limitierung der Anwendung ergibt sich somit eher aus den unerwünschten körperlichen Begleiterscheinungen als aus den serologischen Nebenwirkungen.
- 4) Vier Wochen nach Ende der Therapie haben sich die Laborwerte entweder vollständig erholt oder zeigen eine Tendenz sich wieder dem Zustand vor Beginn der Therapie anzunähern. Somit kann serologischen Nebenwirkungen durch einen Abbruch der Therapie wirkungsvoll begegnet werden.

Als Perspektive bietet sich eine sichere Gabe von IFN- $\alpha$  im Bezug auf Thrombozytenwerte, Hämoglobinwerte und GOT-Werte. Weiterhin kann eine Verlängerung der Therapiedauer in der hier verwendeten Dosierung, bei einer besser tolerabler Toxizität im Vergleich zur Hochdosistherapie, in Erwägung gezogen werden.

# SUMMARY

The aim of the present study was to determine the effects of alpha-interferon treatment on selected laboratory parameters in patients with high-risk melanoma in order to arrive at a statement about the serologically determinable toxicity of the therapy.

Ninety-three patients with malignant melanoma started treatment with Roferon A® (active agent: interferon alpha 2a). Two patients completed two treatment cycles. Thus, there were 95 treatment cycles altogether. Treatment was started between April 1999 and October 2003. The patients were seen every four weeks in the outpatient tumor clinic of the Center for Dermatology and Andrology of the Giessen University Hospital. At each visit blood samples were taken and the laboratory parameters were determined including white blood cell count, platelet count, hemoglobin, gamma-glutamyl transferase, glutamic oxaloacetic transaminase (aspartate aminotransferase), glutamic pyruvic transaminase (alanine aminotransferase) and thyroid stimulating hormone. Starting on the day interferon was given for the first time, or, alternatively, the last blood sample before starting treatment was taken, the laboratory values of the parameters mentioned above were documented for each blood sample withdrawn at the therapy center. Moreover, data were collected 1 to 3 months after the end of treatment. A Common Toxicity Criteria for Adverse Events (CTCAE, CTC) rank was assigned to each documented lab value.

Over the time of treatment, all standard laboratory parameters changed, although the degree of change varied. In none of the cases was a serologically determinable toxicity of the 4th and 5th grade detectable. The largest changes were found in GGT and GPT values, and white blood cell counts. Adverse events of CTC grade 3 were only observed in isolated cases. Grade 2 leukocytopenia occurred early in about 12% of cases, grade 2 GGT and GPT values did not exceed the 10% threshold. Compared to the two other liver enzymes, GOT is less affected by IFN therapy. A grade 3 increase did not occur, a grade 2 increase occurred in just a few cases. TSH demonstrated the most frequent grade 1 reduction 6 months after initiation of therapy in about 28% of the patients. Increased values of grade 1 were observed sporadically, and when they occurred they did so abruptly. Only in a few isolated cases did the documented platelet counts and hemoglobin values reach CTC grade 2. The highest frequency of grade 2 adverse events amounted to about 23% for platelet values and to about 25% for hemoglobin.

In 77 cases (81.1%) treatment was stopped prematurely, and in 60 cases (63.2%) the dose had to be reduced. The increase in GGT was the most frequent reason for the discontinuation of

therapy or for dose reduction. The second most frequent reason for stopping the treatment or reducing the dose was leukocytopenia. Other reasons were an increase in GPT and TSH values. Hemoglobin and platelets, GOT increase and hypothyreotic values did not lead to the discontinuation of treatment in any of the cases, and, except for the platelets, did not require a dose reduction either. In all, therapy was stopped ten times more often, that is in 90.9% of cases, because of physical adverse events, such as depression, decrease in vitality/physical ability, pain in the limbs, than due to serological adverse events (9.1%). In 13 cases (21.7%) the dose was reduced as a result of serological adverse events, in 47 cases (78.3%) it was reduced for other reasons.

One month after completion of therapy, grade 3 CTC was detected in the GGT values in a single case (1.1%). The other laboratory parameters either normalized completely or improved over those found during therapy. They showed a tendency towards approaching baseline values.

A correlation between high dosages and correspondingly high CTC grades of serological adverse events could not be detected by means of the Spearman's rank correlation test.

These results lead to the following conclusions:

- 1) All standard lab parameters determined in this study demonstrated changes of varying degrees over the period of treatment. It is recommended to continue checking GGT, GPT, white blood cells and TSH consistently at 4 week intervals. Platelet counts, hemoglobin and GOT values did not influence the course of treatment and may possibly be checked less frequently. A therapy based on the dosages used in this study can be considered safe with regard to the serologically determinable adverse events on the condition that the contraindications are observed, patients are subjected to frequent controls and the dose is reduced or the therapy is stopped in due time.
- 2) There is no linear correlation between the dose levels used in this study and high CTC grades of the adverse events.
- 3) The toxicity related to IFN therapy is mainly expressed by physical adverse events. In this context, depression is to be mentioned as the most prominent adverse event. Thus, the reasons for limiting this therapy are more related to the physical adverse events and less to the serological ones.

- 4) Four weeks after completion of therapy the lab values had either completely normalized or showed a tendency of approaching baseline values. Therefore, serological adverse events can be effectively counteracted by discontinuing the treatment.

As a perspective, IFN alpha is a safe therapy with regard to platelet count, hemoglobin and GOT. Moreover, extending the period of treatment based on the dose levels used in this study with a more readily tolerated toxicity compared to a high-dose therapy may be considered.

## 7. LITERATURVERZEICHNIS

Ackermann, A.B. und A.M. Scheiner: How wide and deep is wide and deep enough? A critique of surgical practice in excision of primary cutaneous malignant melanoma (Hum Pathol 14: 743-744, 1983)

Albert, V.A., H.K. Koh, A.C. Geller, D.R. Miller, M.N. Prout und R.A. Lew: Years of potential life lost: Another indicator of the impact of cutaneous malignant melanoma on society (J Am Acad Dermatol 23: 308-310, 1990)

Allen, A.C. und S. Spitz: Malignant Melanoma; a clinicopathological analysis of the criteria for diagnosis and prognosis (Cancer 6: 1-45, 1953)

Angst, E., B. Bisig, A. Tschopp, C. Sigg, G. Schuler, F. Gutzwiller und U.W. Schnyder: Die Melanommortalität in der Schweiz 1970-1986 (Schweiz Med Wochenschr 119: 1591-1598, 1989)

Armstrong, B.K. und A. Krickler: Cutaneous melanoma (Cancer Surv 19-20: 219-240, 1994)

Bachter, D. und B. Konz: Indikation und Technik der Sentinel-Lymphknoten-Ektomie (In: Braun-Falco, O. (Hrsgb.): Manual Maligne Melanome. Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. Zuckschwerdt, München: 46-48, 2000)

Balch, C.M., D. Murray, C. Presant und A.A. Bartolucci: Ineffectiveness of adjuvant chemotherapy using DTIC and cyclophosphamide in patients with resectable metastatic melanoma (Surgery 95: 454-459, 1984)

Balch, C.M., M.M. Urist, C.P. Karakousis, T.J. Smith, W.J. Temple, K. Drzewiecki, W.R. Jewell, A.A. Bartolucci, M.C. Mihm Jr., und R. Barnhill: Efficacy of 2cm surgical margins for intermediate thickness melanoma (1 to 4 mm). Results of a multi-institutional randomized surgical trial (Ann Surg 218: 262-269, 1993)

Balch, C.M., A.C. Buzaid, M.B. Atkins, N. Cascinelli, D.G. Coit, I.D. Fleming, A. Houghton Jr., J.M. Kirkwood, M.F. Mihm, D.L. Morton, D. Reintgen, M.I. Ross, A. Sober, S.J. Soong, J.A. Thompson, J.F. Thompson, J.E. Gershenwald und K.M. McMasters: A new American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma (Cancer 88, 1484-1491, 2000)

Balch, C.M., S.J. Soong, T. Smith et al.: Long-term results of a prospective surgical trial comparing 2cm vs. 4cm excision margins for 740 patients with 1-4mm melanomas (Ann Surg Oncol 8: 101-108, 2001)

Balch, C.M.: Surgical margins for melanoma: is 2cm too much? (ANZ J Surg 72: 251-252, 2002)

Beiteke, U., P. Ruppert, C. Garbe, R. Oxenfarth, I. Kastl, T. Turker, H. Tronnier und P.J. Frosch: Adjuvante Therapie des malignen Melanoms mit natürlichem humanem Interferon beta (Hautarzt 44:365-371, 1993)

Breslow, A.: Tumor thickness, level of invasion and node dissection in stage 1 cutaneous melanoma (Am Surg. 182: 572-575, 1975)



Buccheri, G., D. Ferrigno und M. Tamburini: Karnofsky and ECOG performance status scoring in lung cancer: A prospective, longitudinal study of 536 patients from a single institution (Eur J Cancer 32A:1135–1141, 1996)

Buchsbaum, J.C., J.H. Suh, S.Y. Lee, M.A. Chidel, J.F. Greskovich und G.H. Barnett: Survival by radiation therapy oncology group recursive partitioning analysis class and treatment modality in patients with brain metastases from malignant melanoma: a retrospective study (Cancer 94: 2265-2272, 2002)

Burton, R.C., M.S. Coates, P. Hersey, G. Roberts, M.P. Chetty, S. Chen, M.H. Hayes C.G. Howe und B.K. Armstrong: An analysis of a melanoma epidemic (Int J Cancer 55: 765-770, 1993)

Cameron, D.A., M.C. Cornbleet, R.M. MacKie, J.A. Hunter, M. Gore, B. Hangcock und J.F. Smyth: Adjuvant interferon alpha 2b in high risk melanoma-the Scottish study (Br J Cancer 84: 1146-1149, 2001)

Carli, P., L. Borgognoni, A. Biggeri, S. Carli, U.M. Reali und B. Giannotti: Incidence of cutaneous melanoma in the centre of Italy: Anatomic site distribution, histologic types and thickness of tumor invasion in a registry-based study (Melanoma Res 4: 385-390, 1994)

Cascinelli, M.D.: Margin of Resection in the Management of Primary Melanoma (Semin Surg Onkol 14: 272-275, 1998)

Cascinelli, N., F. Belli, R.M. MacKie, M. Santinami, R. Bufalino und A. Morabito: Effect of long-term adjuvant therapy with interferon alpha-2a in patients with regional node metastases from cutaneous melanoma: a randomized trial (Lancet 358: 866-869, 2001)

Chiarion-Sileni, V., P. Del Bianco, A. Romanini, M. Guida, A. Paccagnella, M. Dalla Palma, E. Naglieri, R. Ridolfi, B. Silvestri, M. Michiara und G.L. De Salvo: Tolerability of intensified intravenous interferon alfa-2b versus the ECOG 1684 schedule as adjuvant therapy for stage III melanoma: a randomized phase III Italian Melanoma Inter-group trial (IMI-Mel.A.) [ISRCTN75125874] (BMC Cancer 6: 44, 2006)

Clark, W.: A classification of malignant melanoma in man correlated with histogenesis and biological behaviour (In: Montagna, W. und Hauhu, F. (Hrsgb.) The pigmentary system. Advances in biology of the skin. Bd. 8. Paramount Press, London 621-647, 1967)

Clark, W.H.Jr., L. From, E.A. Bernardino und M.C. Mihm: The histogenesis and biologic behavior of primary human malignant maelanomas of the skin (Cancer Res. 29: 705-727, 1969)

Cohen I.M.: Lentigo maligna and lentigo malinan melanoma (J Am Acad Dermatol. 33: 923.-936, 1995)

Cole, B.F., R.D. Gelber, J.M. Kirkwood, A. Goldhirsch, E. Barylak und E. Borden: Quality-of-life-adjusted survival analysis of interferon alpha-2b adjuvant treatment of high-risk resected cutaneous melanoma: an Eastern Cooperative Oncology Group study (J Clin Oncol 14: 2666-2673, 1996)

Devaraj, V.S., A.L. Moss und J.C. Briggs: Desmoplastic melanoma: a clinico-pathological review (Br J Plast Surg. 45: 595-598, 1992)

Dong, X.D., D. Tyler, J.L. Johnson, P. DeMatos und H.F. Seigler: Analysis of prognosis and disease progression after local recurrence of melanoma (Cancer 88: 1063-1071, 2000)

Dubow, B.E und A.B. Ackerman: Ideas in pathology. Malignant melanoma in situ: the evolution of a concept (Mod Pathol 3: 734-744, 1990)

Eggermont, A.M., U. Keilholz, A. Testori, M. Cook, D. Lienard und D.J. Ruiter: The EORTC melanoma group translational research program on prognostic factors and ultrastaging in association with the adjuvant therapy trials in stage II and stage III melanoma. European Organisation for Research and Treatment of Cancer (Ann Surg Oncol 8: 38S-40S, 2001)

Elwood, J.M. und R.P. Gallagher: Site distribution of malignant melanoma (Can Med Assoc J: 128, 1400-1404, 1983)

English, D.R., P.J. Heenan, C.D. Holman, B.K. Armstrong, J.B. Blackwell, G.R. Kelsall, L.R. Matz, A. Singh und R.E. ten Seldam: Melanoma in western Australia 1975-1976 to 1980-1981: Trends in demographic and pathological characteristics (Int J Cancer 37: 209-215, 1986)

Friedman, F.J., D.S. Rigel und A.W. Kopf: Early detection of malignant melanoma: the role of the physician examination and self examination of the skin (CA Cancer J Clin 35: 130-151, 1985)

Gallagher, R.P., D.I. McLean, C.P. Yang, A.J. Coldman, H.K. Silver, J.J. Spinelli und M. Beagrie: Anatomic distribution of acquired melanocytic nevi in white children. A comparison with melanoma: The Vancouver Mole Study (Arch Dermatol 126: 466-471, 1990)

Garbe, C., J. Bertz und C.E. Orfanos: Malignes Melanom: Zunahme von Inzidenz und Mortalität in der Bundesrepublik Deutschland (Z Hautkr 61: 1751-1764, 1986)

Garbe, C., H. Wiebelt und C.E. Orfanos: Change of epidemiological characteristics of malignant melanoma during the years 1962-1972 and 1983-1986 in the Federal Republic of Germany (Dermatologica 178: 131-135, 1989)

Garbe, C. und C.E. Orfanos: Epidemiologie des malignen Melanoms in der Bundesrepublik Deutschland im internationalen Vergleich (Onkologie 12: 253-262, 1989)

Garbe, C., S. Thiess, F. Nürnberger, G. Ehlers, G. Albrecht, F. Lindlar und J. Bertz: Incidence and mortality of malignant melanoma in Berlin (West) from 1980 to 1986 (Acta Derm Venereol 71: 506-511, 1991)

Garbe, C. und C.E. Orfanos: Epidemiology of malignant melanoma in central Europe: Risk factors and prognostic predictors. Results of the Central Malignant Melanoma Registry of the German Dermatological Society (Pigment Cell Res Suppl 2: 285-294, 1992)

Garbe, C., P. Büttner, U. Ellwanger, E.B. Bröcker, E.G. Jung, C.E. Orfanos, G. Rassner und H.H. Wolff: Das Zentralregister Malignes Melanom der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft in den Jahren 1983-1993. Epidemiologische Entwicklungen und aktuelle therapeutische Versorgung des malignen Melanoms der Haut (Hautarzt 46: 683-692, 1995)

Garbe, C., P. Büttner, U. Ellwanger, E.B. Bröcker, E.G. Jung, C.E. Orfanos, G. Rassner und H.H. Wolff: Das Zentralregister Malignes Melanom der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft in den Jahren 1983-1993. Epidemiologische Entwicklungen und aktuelle therapeutische Versorgung des malignen Melanoms der Haut (Hautarzt: 46: 683-692, 1995)

Garbe, C. und G. Schaumburg-Lever: Klinik und Histologie des malignen Melanoms (in: C. Garbe, R. Dummer, R. Kaufmann und W. Tilgen (Hrsg.) Dermatologische Onkologie 1. Aufl., Springer, Berlin, Heidelberg, New York: 247-270, 1997)

Garbe, C. und A. Blum: Epidemiology of cutaneous melanoma in Germany and worldwide (Skin Pharmacol Appl Skin Physiol 14: 280-290, 2001)

Garbe, C., A. Kapp, A. Hauschild, D. Djawari, U. Reinhold, R. Linse und P. Elsner: Adjuvant treatment of patients with cutaneous melanoma and completely resected metastasis with vindesine versus observation alone. Preliminary evaluation of a randomised multicenter DeCOG Trial (Melanoma Res 12: A12-A13, 2002)

Garbe, C., A. Hauschild, M. Volkenandt, D. Schadendorf, W. Stolz, U. Reinhold, R.-D. Kortmann, C. Kettelhack, B. Frerich, U. Keilholz, R. Dummer, G. Sebastian, W. Tilgen, G. Schuler, A. Mackensen, R. Kaufmann: Deutsche Leitlinie: Malignes Melanom, Vers. 15: 10-11, 2005)

Giles, G.G., B.K. Armstrong, R.C. Burton, M.P. Staples und V.J. Thursfield: Has mortality from melanoma stopped rising in Australia? Analysis of trends between 1931 and 1994 (BMJ 312: 1121-1125, 1996)

Green, A., R. MacLennan, P. Youl und N. Martin: Site distribution of cutaneous melanoma in Queensland (Int J Cancer 53: 232-236, 1993)

Green, A.: A theory of site distribution of melanomas: Queensland, Australia (Cancer Causes Control 3: 513-516, 1992)

Grob, J.J., B. Dreno, P. de la Salmoniere, M. Delaunay, D. Cupissol, B. Guillot, P. Souteyrand, B. Sassolas, J.P. Cesarini, S. Lionnet, C. Lok, C. Chastang und J.J. Bonerandi: Randomised trial of interferon alpha-2a as adjuvant therapy in resected primary melanoma thicker than 1.5 mm without clinically detectable node metastases. French Cooperative Group on Melanoma (Lancet 351: 1905-1910, 1998)

Hamaguchi, Y., I. Oshiro und J. Maeda: A study on reaction mechanism of sodium lauryl sulfate-haemoglobin (SLS-Hb), Part1 (Rinsho Byori 40: 649-654, 1992)

Hancock, B.W., K. Wheatley, S. Harris, N. Ives, G. Harrison, J.M. Horsman, M.R. Middleton, N. Thatcher, P.C. Lorigan, J.R. Marsden, L. Burrows und M. Gore: Adjuvant Interferon in High-Risk-Melanoma: The AIM HIGH Study-United Kingdom Coordinating Committee on Cancer Research Randomized Study of Adjuvant Low-Dose Extended-Duration Interferon Alfa 2a in High-Risk Resected Malignant Melanoma (J Clin Oncol 22: 53-61, 2004)

Hauschild, A., F. Rosien, S. Lischner: Surgical Standards in the Primary Care of Melanoma Patients (Onkologie 26: 218-222, 2003)

Hauschild, A., M. Weichenthal, B.R. Balda, J.C. Becker, H.H. Wolff, W. Tilgen, K.W. Schulte, J. Ring, D. Schadendorf, S. Lischner, G. Burg und R. Dummer: Prospective randomized trial of interferon  $\alpha 2b$  and interleukin-2 as adjuvant treatment for resected intermediate- and high-risk primary melanoma without clinically detectable node metastasis (J Clin Oncol 21: 2883-2888, 2003)

Hill, G.J. 2<sup>nd</sup>, S.E. Moss, F.M. Golomb, T.B. Grage, W.S. Fletcher, J.P. Minton und E.T. Krentz: DTIC and combination therapy for melanoma; III: DTIC (NSC 45388) Surgical Adjuvant Study COG protocol 7040 (Cancer 34: 2556-2562, 1981)

Hölzel, D., A. Klammert und M. Schmidt: Krebs-Häufigkeiten, Befunde und Behandlungsergebnisse (Zuckschwerdt, München, 1996)

Islam, M., R.F. Frye, T.J. Richards, I. Sbeitan, S.S. Donnelly, P. Glue, S.S. Agarwala und J.M. Kirkwood : Differential Effect of IFN $\alpha$ -2b on the Cytochrome P450 Enzyme System: A Potential Basis of IFN Toxicity and Its Modulation by Other Drugs (Clin Cancer Res (: 2480-2487, 2002)

Jeffs, P.L., G. Giles, D. Shugg, M. Coates, G. Durling, P. Fitzgerald und I. Ring: Cutaneous malignant melanoma in Australia, 1989 (Med J Aust 161: 182-187, 1994)

Jones, M.E., D. Shugg, T. Dwyer, B. Young und A. Bonett: Interstate differences in incidence and mortality from melanoma: A re-examination of the latitudinal gradient (Med J Aust 157: 373-378, 1992)

Jonasch, E., U.N. Kumar, G.P. Linette, F.S. Hodi, R.J. Soiffer, B.F. Ryan, A.J. Sober, M.C. Mihm, H. Tsao, R.G. Langley, B.A. Cosimi, M.A. Gadd, K.K. Tanabe, W. Souba, H.A. Haynes, R. Barnhill, R. Osteen und F.G. Haluska: Adjuvant high-dose interferon alfa-2b in patients with high-risk melanoma (Cancer J 6: 139-145, 2000)

Jung, H.D.: Epidemiologie des malignen Melanoms in der Deutschen Demokratischen Republik. II. Mitteilung. Mortalität, Verhältnis Mortalität/Inzidenz, Überlebensraten, Verlust an Arbeitsjahren (Dermatol Monatsschr 174: 73-79, 1988)

Karakousis, C. und L. Blumenson: Adjuvant chemotherapy with a nitrosourea-based protocol in advanced malignant melanoma (Eur J Cancer 29A:1831-1835, 1993)

Kato, T., H. Takematsu, Y. Tomita, M. Takahashi und R. Habe: Malignant melanoma of mucous membranes. A clinicopathologic study of 13 cases in Japanese patients. (Arch Dermatol. 123: 216-220, 1987)

Kaufmann, R., W. Tilgen und C. Garbe: Malignes Melanom (In: Garbe, C. (Hrsgb.): Diagnostische und therapeutische Standards in der Dermatologischen Onkologie. Zuckschwerdt, München:33-47, 1998)

Kilbridge, K.L., J.C. Weeks, A.J. Sober, F.G. Haluska, C.L. Slingluff, M.B. Atkins, D.E. Sock, J.M. Kirkwood und R.F. Nease: Patient Preferences for Adjuvant Interferon Alfa-2b Treatment (J Clin Oncol 19: 812-823, 2001)

Kim, R., K. Tanabe, Y. Uchida, M. Emi, H. Inoue und T. Toge: Current status of the molecular mechanism of anticancer drug-induced apoptosis. The contribution of molecular-level analysis to cancer chemotherapy (Cancer Chemother Pharmacol 50: 343-352, 2002)

Kirkwood, J.M., H.M. Strawderman, S.M. Ernstoff, T.J. Smith, C.E. Borden und R.H. Bloom: Interferon alpha-2b adjuvant therapy of high-risk resected cutaneous melanoma: The Eastern Cooperative Oncology Group Trial EST 1684 (J Clin Oncol 14: 7-17, 1996)

Kirkwood, J.M., J.G. Ibrahim, V.K. Sondrak, J.R. Richards, L.E. Flaherty, M.S. Ernstoff, T.J. Smith, U. Rao, M. Steele und R.H. Blum: High- and low-dose interferon alpha-2b in high-risk melanoma: First analysis of intergroup trial E1690/S9111/C9190 (J Clin Oncol 18: 2444-2458, 2000)

Kirkwood, J.M., J.G. Ibrahim, J.A. Sosman, V.K. Sondak, S.S. Agarwala, M.S. Ernstoff und U. Rao: High-dose interferon alpha-2b significantly prolongs relapse-free and overall survival compared with the GM2-KLH/QS21 vaccine in patients with resected stage IIB-III melanoma: Results of intergroup trial E1694/S9512/C509801 (J Clin Oncol 19: 2370-2380, 2001)

Kirkwood, J.M., C. Bender, S. Agarwala, A. Tarhini, J. Shipe, Spotlode, B. Smelko, S. Donnelly und L. Stover: Mechanism and management of toxicities associated with high-dose interferon alpha-2b therapy (J Clin Oncol 20: 3703-3718, 2002)

Kleeberg, U., S. Suciu, E.B. Brocker, D.J. Ruiter, C. Chartier, D. Lienard, J. Marsden, D. Schadendorf und A.M. Eggermont; EORTC Melanoma Group in cooperation with the German Cancer Society (DKG): Final results of the EORTC 18871/DKG 80-1 randomized phase III trial. RIFN -alpha 2b versus rIFN-gamma versus ISCADOR M versus observation after surgery in melanoma patients with either high-risk primary (thickness >3mm) or regional lymph node metastasis (Eur J Cancer 40: 390-402, 2004)

Konz, B.: Operative Therapie des primären malignen Melanoms der Haut (In: Braun-Falco, O. (Hrsgb.): Manual Maligne Melanome. Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. Zuckschwerdt, München: 44-45, 2000)

Krouse, R.S., R.A. Nelson, B.R. Farrell, B. Grube, G. Juarez, L.D. Wagman und D.Z. Chu: Surgical palliation at a cancer center: incidence and outcomes (Arch Surg 136: 773-778, 2001)

Lane, N., R. Lattes und J. Malm: Clinicopathological correlations in a series of 117 malignant melanomas of the skin of adults (Cancer 11:1025, 1958)

Lee, J.A. und J. Scotto: Melanoma: Linked temporal and latitude changes in the United States (Cancer Causes Control 4: 413-418, 1993)

Lens, M.B. und M. Dawes: Interferon alpha therapy for malignant melanoma: a systematic review of randomized controlled trials (J Clin Oncol 20: 1818-1825, 2002)

Levene, A.: On the histological diagnosis and prognosis of malignant melanoma (J Clin Pathol 33: 101-124, 1980)

Levi, F., C. La Vecchia, V.C. Te und G. Mezzanotte: Descriptive epidemiology of skin cancer in the Swiss Canton of Vaud (Int J Cancer 42: 811-816, 1988)

Lindgard, B.: Mortality and fatality of cutaneous malignant melanoma in Sweden 1982-1986 (Biomed Pharmacother 44: 495-501, 1990)

Lyon, J.L., K. Gardner und R.E. Gress: Cancer incidence among mormons and non-mormons in Utah (United States) 1971-85 (Cancer Causes Control 5: 149-156, 1994)

MacKie, R.M., D. Watt, V. Doherty und T. Aitchison: Malignant melanoma occurring in those aged under 30 in the west of Scotland 1979-1986: A study of incidence, clinical features pathological features and survival (Br J Dermatol 124: 560-564, 1991)

MacKie, R., J.A. Hunter, T.C. Aitchison, D. Hole, K. McLaren, R. Rankin, K. Blessing, A.T. Evans, A.W. Hutcheon und D.H. Jones: Cutaneous malignant melanoma, Scotland 1979-1989 The Scottish Melanoma Group (Lancet: 339: 971-975, 1992)

MacLennan, R., A.C. Green, G.R. McLeod und N.G. Martin: Increasing incidence of cutaneous melanoma in Queensland, Australia (J Natl Cancer Inst 84: 1427-1432, 1992)

Marghoob, A.A., S.P. Schönbach, A.W. Kopf, S.J. Orlow, R. Nossá und R.S. Bart: Large congenital melanocytic nevi and the risk for the development of malignant melanoma. A prospective study (Arch Dermatol 132: 170-175, 1996)

Marks, R.: Epidemiology of melanoma (Clin Exp Dermatol 25: 459-463, 2000)

Mehnert, J.H., und J.L. Heard: Staging of malignant melanoma by depth of invasion, a proposed index to prognosis (Am J Surg. 110: 168-176, 1965)

Meyskens, F.L. Jr., K.Kopecky, M. Samson, E. Hersh, J Macdonald, H. Jaffe, J. Crowley und C. Coltman: Recombinant human interferon gamma: adverse effects in high-risk stage I and II cutaneous malignant melanoma (J Natl. Cancer Inst 82: 1071, 1990)

Millward, M.J., A.Y. Bedikian, R.M. Conry, M.E. Gore, H.E. Pehamberger, W. Sterry, A.C. Pavlick, R.C. De Conti, D. Gordon und L.M. Itri: Randomized multinational Phase 3 trial of dacarbazine (DTIC) with or without Bcl-2 antisense (oblimersen sodium) in patients (pts) with advanced malignant melanoma (MM): analysis of long-term survival (Proc Am Soc Clin Oncol 711:7505, 2004)

Mor V., L. Laliberte, J.N. Morris und M. Wiemann: The Karnofsky Performance Status Scale. An examination of its reliability and validity in a research setting (Cancer 53:2002–2007, 1984)

Morton, C.A. und R.M. Mackie: Clinical accuracy of the diagnosis of cutaneous malignant melanoma (Brit J Dermatol 138: 283-287, 1998)

Morton., D.L., D.R. Wen, und A.J. Cochran: Management of early stage melanoma by intraoperative lymphatic mapping and selective lymphadenectomy. An alternative to routine elective lymphadenectomy or “watch and wait” (Surg Oncol Clin North Am 1: 247-259, 1992)

Nast-Kolb, D., M. Ladthaler, L. Schweiberer und O. Braun-Falco: Anorektale maligne Melanome (Chirurg 56: 100-104, 1985)

Newell, G.R., J.G. Sider, L. Bergfelt und M.L. Kripke: Incidence of cutaneous melanoma in the United States by histology with special reference to the face (Cancer Res 48: 5036-5041, 1988)

- NIH Consensus Conference: Precursors to melanoma (JAMA 251: 1864-1867, 1984)
- Norman, J., C.W. Cruse, K.E. Wells, H.I. Saba und D.S. Reintgen: Metastatic melanoma with an unknown primary (Ann Plast Surg. 28: 81-84, 1992)
- Oshiro, I., T. Takenaka und J. Maeda: New method for haemoglobin determination by using sodium lauryl sulfate (SLS): Clin Biochem 15: 83-88, 1982)
- Osterlind, A., K. Hou Jensen und O. Moller Jensen: Incidence of cutaneous malignant melanoma in Denmark 1978-1982. Anatomic site distribution, histologic types and comparison with non-melanoma skin cancer (Br J Cancer 58: 385-391, 1988)
- Paul, E. und R. Mullhofer: Das metastasierende maligne Melanom bei unbekanntem Sitz des Primärtumors (Hautarzt 41: 432-437, 1990)
- Pectasides, D., N. Alevizakos, D. Bafaloukos, A. Tzonou, G. Azimacopoulos, I. Varthalitis, M. Dimitriadis und A. Athanassiou: Adjuvant chemotherapy with dacarbazine, vindesine, and cisplatin in pathological stage II malignant melanoma (Am J Clin Oncol 17: 55-59, 1994)
- Pehamberger, H., H.P. Soyer, A. Steiner, R. Kofler, M. Binder, P. Mischer, W. Pachinger, J. Auboeck, P. Fritsch, H. Kerl und K. Wolff: Adjuvant interferon-2a treatment in resected primary stage II cutaneous melanoma. Austrian Malignant Melanoma Cooperative Group (J Clin Oncol 16: 1425-1429, 1998)
- Rauh, M., E. Paul und L. Illig: Incidence of malignant melanoma in central Hesse, Germany (Anticancer Res 7: 447-448, 1987)
- Reed, J.C. und G. Kroemer: Mechanism of mitochondrial membrane permeabilization (Cell Death Differ 7: 1145, 2000)
- Reed, R.J.: Acral lentiginous melanoma (In: Hartmann, W. (Hrsgb.) New concept in surgical pathology of the skin. John Wiley & Sons, New York 89-90, 1976)
- Retsas, S., M. Quigley, D. Pectasides, K. Macrae und K. Henry : Clinical and histologic involvement of regional lymph nodes in malignant melanoma. Adjuvant vindesine improves survival (Cancer 73: 2119-2130, 1994)
- Ridgeway, C.A., T.J. Hieken, S.G. Ronan, D.K. Kim und T.K. Das Gupta: Acral lentiginous Melanoma (Arch Surg 130: 88-92, 1995)
- Rigel, D.S. und F.J. Friedmann: The rationale of the ABCDs of early melanoma (J Am Acad Dermatol 2: 1060-1061, 1993)
- Ringborg, U., R. Andresson und J. Eldh: Resection margins of 2 versus 5 cm for cutaneous malignant melanoma with a tumor thickness of 0,8 to 2,0mm: a randomized study by the Swedish Melanoma Study Group (Cancer 77: 1809-1814, 1996)
- Roberts, D.L.: Malignant melanoma in West Glamorgan – Increasing incidence and improving prognosis, 1986-1988 (Clin Exp Dermatol 15: 406-409, 1990)
- Saba, H.I., C. W. Cruse, K.E. Wells, C.J. Klein und D.S. Reintgen: Adjuvant chemotherapy in malignant melanoma using dacarbazine, carmustine, cisplatin and tamoxifen: an University of South Florida and H. Lee Moffitt Melanoma Center Study (Ann Plast Surg 28: 60-64, 1992)

Sander, C.A., M.J. Flaig, H. Starz, M. Gummer und S. Haraida: Histopathologie des malignen melanoms (In: Braun-Falco, O. (Hrsgb.): Manual Maligne Melanome. Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. Zuckschwerdt, München: 28-31, 2000)

Schmid-Wendtner, M.H., B. Brunner, B. Konz, P. Kaudewitz, C.M. Wendtner, R.U. Peter, G. Plewig und M. Volkenandt: Fractionated radiotherapy of lentigo maligna and lentigo maligna melanoma in 64 patients (J Am Acad Dermatol 43: 477-482, 2000)

Schumann, G., R. Bonora, F. Ceriotti, G. Ferard, C.A. Ferrero, P.F. Franck, F.J. Gella, W. Hoelzel, P.J. Jorgensen, T. Kanno, A. Kessner, R. Klauke, N. Kristiansen, J.M. Lessinger, T.P. Linsinger, H. Misaki, M. Panteghini, J. Pauwels, F. Schiele, H.G. Schimmel, G. Weidemann, L. Siekmann; International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine: IFCC primary reference procedures for the measurement of catalytic activity concentrations of enzymes at 37 degrees C. International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. Part 5. Reference procedure for the measurement of catalytic concentration of aspartate aminotransferase. (Clin Chem Lab Med 40: 725-733, 2002)

Scorrano, L. und S.J. Korsmeyer: Mechanism of cytochrome c release by proapoptotic BCL-2 family members (Biochem Biophys Res Commun 304: 437-444, 2003)

Shaw, L.M., J.H. Stromme, J.L. London und L. Theodorsen: International Federation of Clinical Chemistry, (IFCC), Scientific Committee, Analytic Section. IFCC methods for the measurement of catalytic concentration of enzymes. Part 4. IFCC-method for gamma-glutamyltransferase [(gamma-glutamyl)-peptide: amino acid gamma-glutamyltransferase, EC 2.3.2.2.] (J Clin Chem Clin Biochem 21: 633-646, 1983)

Siebeck, M., A. Trupka, M. Heiss, H. Büchels und B. Wollenberg: Chirurgische Therapie bei regionärer Metastasierung (Stadium IIIb) (In: Braun-Falco, O. (Hrsgb.): Manual Maligne Melanome. Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. Zuckschwerdt, München: 54-56, 2000)

Spitler, L.E., M.L. Grossbard, M.S. Ernststoff, G. Silver, M. Jacobs, F.A. Hayes und S.J. Soong: Adjuvant therapie of stage III malignant melanoma using granulocyte-macrophage colony stimulating factor (J Clin Oncol 18: 1614-1621, 2000)

Stables, G.I., V.R. Doherty und R.M. MacKie: Nine years' experience of BELD combination chemotherapy (bleomycin, vindesine, CCNU and DTIC) for metastatic melanoma (Br J Dermatol 12: 505-508, 1992)

Sterne, G.D., D.S. Murray, R.P. Grimley: Iliioinguinal block dissection for malignant melanoma (Br J Surg 82: 1057-1059, 1995)

Stierner, U., A. Augustsson, I. Rosdahl und M. Suurkula: Regional distribution of common and dysplastic naevi in relation to melanoma site and sun exposure: A case-control study (Melanoma Res 1: 367-375, 1992)

Thomas, J.M., J. Newton-Bishop, R. A'Hern, G. Coombes, M. Timmons, J. Evans, M. Cook, J. Theaker, M. Fallowfield, T. O'Neill, W. Ruka, J.M. Bliss; United Kingdom Melanoma Study Group; British Association of Plastic Surgeons; Scottish Cancer Therapy Network: Excision Margins in High-Risk Malignant Melanoma (N Engl J Med: 350(8): 757-766, 2004)



Thomas, L. (Hrsg.): Labor und Diagnose, 6. Auflage, TH-Books, 2005

Thorn, M., R. Bergstrom, H.O. Adami und U. Ringborg: Trends in the incidence of malignant melanoma in Sweden, by anatomic site, 1960-1984 (Am J Epidemiol 132: 1066-1077, 1990)

Tranum, B.L., D. Dixon, J. Quagliana, J. Neidhart, S.P. Balcerzak, J.H. Constanzi, C.J. Fabian, B. Neilan, T. Maloney und R.M. O'Bryan: Lack of benefit of adjunctive chemotherapy in stage I malignant melanoma: A Southwest Oncology Group Study (Cancer Treat Rep 71: 643-644, 1987)

Van de Donk, N.W., M.M. Kamphuis, M. van Dijk, H.P. Borst, A.C. Bloem und H.M. Lokhorst: Chemosensitization of myeloma plasma cells by an antisense-mediated downregulation of Bcl-2 protein (Leukemia 17: 211-219, 2003)

Veronesi, U., J. Adamus, C. Aubert, E. Bajetta, G. Beretta, B. Bonadonna, R. Bufalino, N. Cascinelli, G. Cocconi, J. Durand, J. De Marsillac, R.L. Ikonopisov, B. Kiss, F. Lejeune, R. MacKie, G. Madej, H. Mulder, Z. Mechl, G.W. Milton, A. Morabito, H. Peter, J. Priario, E. Paul, P. Rumke, R. Sertoli und R. Tomin: A randomized trial of adjuvant chemotherapy and immunotherapy in cutaneous melanoma (N Engl J Med 307: 913-916, 1982)

Veronesi, U., N. Cascinelli, J. Adamus, C. Balch, D. Bandiera, A. Barchuk, R. Bufalino, P. Craig, J. De Marsillac und J.C. Durand: Thin stage I primary cutaneous malignant melanoma. Comparison of excision with margins of 1 or 3cm (N Engl J Med 318: 1159-1162, 1988)

Veronesi, U. und N. Cascinelli: Narrow excision (1cm margin ). A safe procedure for thin cutaneous melanoma (Arch Surg 126: 438-441, 1991)

Volkenandt, M., M. Schmidt, B. Konz, M. Gummer, R. Hein, G. Plewig und D.Hölzel: Klinisch-epidemiologische Daten von Patienten mit malignen Melanomen aus dem Bereich des Tumorzentrums München von 1977 bis 1997 (Hautarzt 50: 470-478, 1999)

Volkenandt, M., A. Hauschild und C. Garbe: Adjuvante medikamentöse Therapie des malignen Melanoms (Onkologie 10: 710-716, 2004)

Volkenandt, M.: Maligne Melanome (In: Braun-Falco, O., G. Plewig, H.H. Wolff, W.H.C. Burgdorf, M. Landthaler (Hrsgb.): Dermatologie und Venerologie. Springer, 5. Auflage: 1313-1324, 2005)

Weiss, M., B.Roßmüller und B. Konz: Lymphszintigraphie und intraoperative Sondenmessung zur Lokalisierung des „sentinel- lymph node“ (Lymph Forsch 2: 23-28, 1998)

Wheatley K., N. Ives, B. Hangcock, M. Gore, A. Eggermont und S. Suici: Does adjuvant interferon-alpha for high risk melanoma provide a worthwhile benefit? A meta-analysis of the randomised trial (Cancer Treat Rev 29: 241-252, 2003)

Ich erkläre: Ich habe die vorliegende Dissertation selbstständig, ohne unerlaubte fremde Hilfe und nur mit den Hilfen angefertigt, die ich in der Dissertation angegeben habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nicht veröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten.

Christian Dan Pascu

## 8. LEBENSLAUF

### **Persönliche Daten**

Name: Christian Dan Pascu

Geburtsdatum/-ort: 16.06.1980 in Elisabethstadt (Rumänien)

Nationalität: deutsch

Familienstand: ledig

### **Schulische Ausbildung**

1986 bis 1990 deutsche Grundschule in Elisabethstadt (Rumänien)

1990 bis 1999 Hildegardis-Gymnasium in Bochum  
Abschluss Abitur

1999 bis 2000 Zivildienst, Tätigkeit als Schwerstbehindertenbetreuer beim Arbeiter-Samariter-Bund Bochum

### **Studium**

2000 bis 2005 Studium der Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde  
an der Justus-Liebig-Universität Giessen  
Abschluss mit der Note „sehr gut“

2004 zweimonatige Famulatur an der Kinderklinik in Lima, Peru

### **Promotion**

2003 bis 2006 Datensammlung und Durchführung der statistischen  
Auswertungen in der Tumorambulanz (Leiter: OA Dr. C.  
Papavassilis) des Zentrums für Dermatologie und Andrologie  
(Leiter: Prof. Dr. P Mayser)

### **Zahnärztliche Tätigkeit**

Mai bis November 2006 Weiterbildungsassistent in einer Praxis für MKG- Chirurgie in  
Hamburg

seit Dezember 2006 Assistenzarzt in einer Praxis für Zahnheilkunde in Köln

## 9. DANKSAGUNG

Mein herzlicher Dank gilt meinem Doktorvater, Herrn Dr. Charis Papavassilis. Er überließ mir nicht nur das interessante Dissertationsthema, sondern führte die Betreuung während der Erarbeitung trotz der räumlichen Trennung hervorragend durch. Offene Fragen beantwortete er stets mit viel Verständnis und sehr wertvollen Anregungen.

Dem ehemaligen Leiter des Zentrums für Dermatologie Herrn Prof. Dr. Dr. Wolf-Bernhard Schill und dem kommissarischen Leiter Herrn Prof. Dr. Peter Mayser danke ich für die Möglichkeit der Recherche in den Patientenakten der Tumorambulanz und die Erlaubnis der Nutzung der Bibliothek.

Ebenfalls bedanke ich mich bei allen Angestellten der Klinik. Besonders herausheben möchte ich Frau Döll und die Zivildienstleistenden, die mir bei der Aktensuche wertvolle Hilfe geleistet haben.

Danken möchte ich Frau Mann von der Arbeitsgruppe Medizinische Statistik des Institutes für Medizinische Informatik und deren Leiter Dr. R.-H. Bödeker für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung der Daten.

Frau Dr. Maria Speth vom Institut für Klinische Chemie und Pathobiochemie danke ich für die wertvollen Informationen über die Durchführung der Laboruntersuchungen.

Meinen Eltern möchte ich ein ganz besonderes Dankeschön aussprechen. Sie haben mir die Möglichkeit gegeben zu studieren und haben mir mit viel Geduld und aufmunternden Worten geholfen, auch in schwierigen Zeiten den Mut nicht zu verlieren.